FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1917-1918 — 2e SÉRIE — N° 80

LE

PALUDISME PRIMAIRE

EN MACÉDOINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 7 Septembre 1918

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Jean BENECH

Né à Tarbes (Hautes-Pyrénées), le 29 Mai 1888.

Interne des Hôpitaux de Nancy
Prix de Médecine 1911-1912
(Mention honorable)
Médecin Aide-Major de 1re Classe au 4e Régiment d'Artillerie de Campagne.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	MM. ÉTIENNE	professeur...	*Président.*
	BOUIN	professeur...	
	L. SPILLMANN	agrégé.....	*Juges.*
	FAIRISE	agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1918

UNIVERSITE DE NANCY

FACULTÉ DE MÉDECINE

COLLECTION GÉNÉRALE DES THÈSES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

TABLE

2e SÉRIE

TOMES 6e & 7e

ANNÉE 1917-1918

NOTA. — La table est établie dans l'ordre alphabétique. Elle devra être placée à la fin du dernier volume. Les chiffres imprimés en caractères gras et placés dans la première colonne indiquent le numéro d'ordre des thèses dans la série. Il y a eu 17 thèses reçues dont 16 en vue du diplôme d'Etat, et 1 en vue du diplôme de Docteur de l'Université de Nancy, mention « Médecine » (2e série, du n° 64 au n° 80 inclus).

TABLE ALPHABÉTIQUE

DES

THÈSES

SOUTENUES PENDANT L'ANNÉE 1917-1918

2e SÉRIE. — TOMES 6e et 7e

NUMÉROS	DATES de SOUTENANCE	NOMS ET PRÉNOMS — DATES ET LIEUX DE NAISSANCE	SUJET DES THÈSES
6e volume.			
80	7 septembre 1918	**BENECH** (Jean), né à Tarbes (Hautes-Pyrénées), le 29 mai 1888.	Le paludisme primaire en Macédoine.
73	13 mars 1918	**BONNET** (Maurice-Adolphe-Jules-Félicien), né à Paris (Seine), le 17 août 1890.	Contribution à l'étude des effets des explosions de guerre sur l'organisme.
69	17 janvier 1918	**CARNET** (René-Louis-Marie), né à Saint-Eugène (Alger), le 12 juin 1890.	Considérations sur les fractures incomplètes méconnues dans le cas d'entorse tibio-tarsienne aux armées.
66	21 décembre 1917	**CORNET** (Jules-Louis-Maurice), né à Poitiers (Vienne), le 18 avril 1883.	Le traitement des méningites purulentes. — Le lavage ventriculo-spinal.
64	20 novembre 1917	**DUCRET** (René) né à Lunéville (M.-et-M.), le 9 avril 1891.	Du rôle du médecin sur le champ de bataille dans la guerre contemporaine,
68	21 février 1918	**DUROCH** (Paul-Aimé-Marie), né à Plombières-les-Bains (Vosges), le 1er mars 1888.	Les plaies putrides (gangrène gazeuse, plaies gangréneuses).
67	10 janvier 1918	**GRANDINEAU** (Auguste-Robert-Victor), né à Limoges (Haute-Vienne), le 25 août 1886,	Contribution à l'étude des blessures de guerre de l'urèthre. Leur traitement dans la zone de l'avant (Campagne 1914-1918).

NUMÉROS	DATES de SOUTENANCE	NOMS ET PRÉNOMS — DATES ET LIEUX DE NAISSANCE	SUJET DES THÈSES
7e volume.			
74	9 mars 1918	**HAMBERT** (Henri-Charles-Eugène), né à Champagney (Haute-Saône), le 12 avril 1892.	Des fistules vésico-rectales par projectiles de guerre.
77	9 juillet 1918	*ILITCH (Dragolioub), né à Raïkovats (Serbie), le 18 novembre 1889.	Complications urinaires des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et infections urinaires éberthiennes et paratyphiques non dothiénentériques.
78	25 juillet 1918	**LARDIN** (Joseph-Victor), né à Is-en-Bassigny (Haute-Marne), le 25 juin 1885.	Du rôle moral du médecin dans la guerre actuelle.
76	21 juin 1918	Mlle **LAURENT** (Marthe), née à Ban-de-Laveline (Vosges), le 5 janvier 1892.	Les rétentions tubaires jeunes.
71	9 février 1918	**MILOT** (Alexandre), né à Baccarat (M. et-M.), le 30 mai 1888.	Quelques considérations sur les indications, la technique, les résultats de la résection coxo-fémorale notamment dans les blessures de guerre.
79	23 juillet 1918	Mlle **MONDLANGE** (Joséphine-Marie-Antoinette), née à Hayange (Lorraine), le 15 norembre 1889.	Du cardiogramme humain. (Etude de physiopathologie clinique).
72	11 février 1918	**SAINT-AUBIN** (Charles-Joseph), né à Rouen (Seine-Inférieure), le 25 août 1888.	Les débiles intellectuels. Leur aptitude au service militaire en temps de guerre.
70	30 janvier 1918	**SIMON** (Jacques-René), né à Nancy (M.-et-M.), le 20 février 1890.	Du pied bot équin consécutif aux blessures de guerre.
65	20 novembre. 1917	**VERMELIN** (Henri-Eugène-Charles-Marie), né à Beaucourt (Haut-Rhin), le 31 juillet 1891.	L'ambulance alpine dans les Vosges. Son fonctionnement de 1914 à 1917.
75	2 mai 1918	**ZUBER** (Raoul), né à Vireux-Molhain (Ardennes), le 17 janvier 1885.	La réaction de l'indol dans la pratique bactériologique. — Application à la recherche du colibacille dans les eaux.

* En vue du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy, mention « Médecine ».

IMP. A. CRÉPIN-LEBLOND, NANCY. 8593

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1917-1918 2e SÉRIE N° 80

LE

PALUDISME PRIMAIRE

EN MACÉDOINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 7 Septembre 1918

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Jean BENECH

Né à Tarbes (Hautes-Pyrénées), le 29 Mai 1888.

Interne des Hôpitaux de Nancy
Prix de Médecine 1911-1912
(Mention honorable)
Médecin Aide-Major de 1re Classe au 4e Régiment d'Artillerie de Campagne.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ÉTIENNE	professeur...	*Président.*
BOUIN	professeur...	*Juges.*
L. SPILLMANN	agrégé.....	*Juges.*
FAIRISE	agrégé.....	*Juges.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. MEYER, ✲, I ✪.
Assesseur : M. WEISS, O ✲, I ✪.
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✲, I ✪.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS ✲ ✪, NICOLAS, I ✪, PRENANT, ✲, I ✪, BERNHEIM, O ✲, I ✪, F. GROSS, O ✲, I ✪.

Professeurs.

Médecine opératoire	M. CHRÉTIEN, I ✪
Clinique chirurgicale	M. WEISS, O ✲, I ✪.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT ✲, I ✪.
Hygiène	M. MACÉ, I ✪.
Physiologie	M. MEYER, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. SIMON, I ✪.
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. ROHMER, I ✪.
Médecine légale	M. P. PARISOT, ✲, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, ✲, I ✪.
Histologie	M. BOUIN, I ✪.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, I ✪.
Anatomie pathologique	M. HOCHE, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. ETIENNE, I ✪
Clinique chirurgicale	M. VAUTRIN. ✲, I ✪.
Pathologie interne et Pathologie générale	M. N....
Physique médicale	M. N....

Chargés de Cours complémentaires.

Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRŒLICH, ✲, I ✪, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires	M. ANDRÉ, ✲, I ✪, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L, SPILLMANN, ✲, I ✪, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique Chirurgicale élémentaire (1)	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M. PARIS, I ✪.
Clinique des maladies des vieillards	M. RICHON, ✲, I ✪, agrégé.
Accouchements	M. FRUHINSHOLZ, I ✪, agrégé.
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, A ✪, agrégé.
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. J. PARISOT, ✲, A ✪, agrégé.
Pathologie externe	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Thérapeutique et Matière médicale	M. N....
Clinique Médicale élémentaire (1)	M. N....
Clinique d'électrothérapie	M. N....

Agrégés en exercice

MM. LAMBERT, I ✪.
RICHON, ✲, I ✪.
G. GROSS, ✲, I ✪.
FRUHINSHOLZ, I ✪.
COLLIN, A ✪.

MM. SENCERT, ✲, I ✪.
ROBERT, I ✪.
BUSQUET, A ✪.
LUCIEN, ✲, A ✪.
BINET, A ✪.

MM. PERRIN, A ✪.
THIRY, I ✪.
FAIRISE, A ✪.
J. PARISOT, ✲, A ✪.

Agrégés libres

MM. REMY, A ✪, FÉVRIER, G O ✲, I ✪, FRŒLICH, ✲, I ✪, JACQUES, I ✪, ANDRÉ, ✲, I ✪, MICHEL, I ✪, L. SPILLMANN, ✲, I ✪.

M. LAMBERT des CILLEULS, ✲, Ⓜ, I ✪, Secrétaire honoraire.
M. H. COIFFARD, I ✪, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A MA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Le Médecin Inspecteur BENECH

Commandeur de la Légion d'honneur

C'est à lui que je dois le meilleur de moi-même.

A LA MÉMOIRE DE MON PREMIER MAITRE

Monsieur le Professeur PAUL SPILLMANN

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Nancy.

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A mon Président de thèse:
Monsieur le Professeur G. ETIENNE
Professeur de Clinique médicale

A Monsieur le Professeur HAUSHALTER
Professeur de Clinique médicale infantile
Chevalier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Professeur agrégé L. SPILLMANN
Chargé de la Clinique de Dermatologie et Syphiligraphie
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
Externat (1909-1912)
Monsieur le Professeur P. SPILLMANN
(in memoriam)
Monsieur le Professeur SCHMITT
(in memoriam)
Monsieur le Professeur WEISS
Monsieur le Professeur agrégé FRŒLICH
Monsieur le Professeur agrégé L. SPILLMANN
Monsieur le Professeur agrégé PERRIN
Internat (1912-1914)
Monsieur le Professeur P. SPILLMANN
(in memoriam)
Monsieur le Professeur G. ETIENNE

AVANT-PROPOS

Lors de mon passage à l'armée française d'Orient au 8e bataillon d'infanterie, je fus complètement saisi de ne constater aucune de ces formes classiques du paludisme que l'on a coutume de décrire dans les traités de médecine. J'ai rarement rencontré l'accès à grand fracas comme celui que l'on voit brutalement surgir chez le paludéen au retour d'une colonie telle que le Maroc, Madagascar ou l'Indo-Chine. Le paludisme macédonien se présente autrement : ni grands frissons, ni sueurs abondantes, ni températures élevées, ni évolution cyclique bien déterminée, en un mot rien des symptômes précis qui évoluent en quelques heures et disparaissent généralement dans la journée : tous ces accidents évoluent en longueur simulant le plus souvent des infections gastro-intestinales mal déterminées.

Je m'étais réservé de traiter ce sujet plus tard dans l'ambiance plus favorable de l'hôpital, mais la

durée de la guerre m'oblige à soutenir cette thèse et à ne point attendre.

Je dois avouer que ce n'est point un travail de ce genre que j'avais rêvé de produire alors que la paix existait encore. J'avais espéré présenter à mes Maîtres un travail plus digne d'eux, témoignage de reconnaissance dû à leur grande bonté et témoignage d'admiration réservé à leur talent et à leur science.

Un an et demi déjà avant la guerre, tous mes examens terminés, je m'étais mis d'emblée à la tâche sous la direction si habile et si familiale de mon Maître vénéré et regretté M. le Professeur Paul Spillmann, et d'après les conseils éclairés de celui qui fut toujours pour moi mieux qu'un Maître me considérant comme un ami et auprès duquel je trouvais toujours tant de bienveillance et parfois même d'indulgence, M. le Professeur agrégé Louis Spillman.

M. le Professeur G. Etienne en succédant à M. le Professeur Paul Spillmann avait continué à nous pousser dans la voie que nous nous étions tracée et à nous éclairer de ses conseils prudents et avertis. Nous l'en remercions et en profitons pour l'assurer de notre profond attachement.

Je ne saurais non plus oublier M. le Professeur Meyer, doyen de la Faculté de Médecine, qui, par sa gracieuse amabilité, a pu nous permettre de soutenir cette thèse inaugurale. Je l'en remercie bien vivement.

Mais dès la guerre je fus obligé d'abandonner mes essais sur la séro-réaction de Wassermann et ce n'était pas au régiment que je pouvais non seulement

songer à les poursuivre, mais encore continuer à me tenir au courant des choses de l'art et à gymnastiquer mon cerveau.

Aussi à l'heure actuelle je présente un travail pour lequel je demande toute l'indulgence de mes juges. Il n'aura peut-être qu'un mérite, c'est de raconter presque exclusivement ce que « mes yeux ont vu » et ce que mon « flair » de clinicien débutant et cependant déjà rouillé aura su débrouiller. Ce sera donc fort peu.

Mais il m'est matériellement impossible de faire autrement et c'est ce peu que j'offre de bon cœur à mes Maîtres en faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

Mais nous ne voulons terminer sans dire notre douleur et notre respect qui entourent le souvenir de nos chers camarades Ramu, Schmitt et Roger Weiss morts au combat. Notre tristesse de toutes les peines et de toutes les souffrances de cette longue guerre a trouvé un doux réconfort dans la vieille amitié de nos camarades, les docteurs Bonnet, Lamy, Prévot et Vermelin. Nous leur adressons l'assurance d'une affection toute fraternelle.

Je dois aussi adresser mes remerciements profonds à mon cher camarade le docteur Watrin qui a été pour moi un guide précieux dans ce travail et un souvenir ému à ma vieille amie de toujours M^me^ Renée Bellot-Odie, docteur en médecine.

INTRODUCTION

C'est comme médecin dans un bataillon du e régiment d'infanterie que j'ai eu l'occasion d'assister à l'invasion par le paludisme de ce bataillon et aussi même du régiment. Ce corps appartenait à une division métropolitaine venue récemment en Macédoine n'ayant pas fait l'expédition des Dardanelles et par conséquent vierge de paludisme.

Ce régiment avait passé la fin de l'hiver en Macédoine et plus spécialement au camp de Zeiterlick et c'est seulement vers le mois de mars qu'il s'achemina vers des positions voisines des marécages du lac de Dojran et de la vallée de la Butkova.

A cette époque encore, si toutefois les journées commençaient à être chaudes, les nuits étaient froides et l'anophèle n'était pas encore « sorti » pour traduire une expression du pays. Seuls quelques anophèles apparaissaient dans les creux abrités des fortes variations de température. Et ce n'est guère que vers mai, à l'époque où je rejoignais mon bataillon que l'anophèle commençait ses incursions, enva-

hissant par centaines les habitations et les tentes : les larves grouillaient dans les mares et les moindres trous un peu humides. Il disparaissait le jour vers les endroits abrités du soleil pour réapparaître la nuit sortant des recoins des tentes et des creux des arbres, harcelant nos troupiers de son bourdonnement incessant et de ses piqûres toujours pénibles.

J'ai donc eu, de par ma situation, l'occasion d'assister à l'éclosion du paludisme dans une forte agglomération d'hommes, d'en suivre l'évolution clinique et d'en saisir au fur et à mesure tous les symptômes. Pendant la période d'expectative qui précéda la marche en avant vers Monastir, nous pouvions garder la majorité de nos malades dans les infirmeries régimentaires, sauf les cas graves qui étaient évacués sur les ambulances et à l'arrière. Il me fut donc possible d'observer et d'analyser des faits cliniques qui pouvaient passer inaperçus aux médecins des ambulances. Du reste, pour mieux faire comprendre cette situation, il me suffira de rapporter une partie d'un article de M. le Docteur Maubau, médecin-chef d'une ambulance alpine de ma division et auquel du reste va toute ma reconnaissance pour la façon si paternelle dont il m'a soigné lors de mon premier accès paludéen.

« Cependant en fin de mars nos troupes sortaient du camp retranché et s'avançaient vers le Nord. La température était chaude dans la journée, mais les nuits étaient encore trop fraîches pour permettre des éclosions d'anophèles. Aussi pendant tout le mois d'avril, l'état sanitaire des troupes de la e division est-il resté bon. C'est en mai qu'apparurent tout

d'abord quelques cas peu nombreux d'accès palustres typiques. Il s'agissait alors d'hommes impaludés antérieurement aux Dardanelles. En même temps apparaissaient quelques cas d'infection éberthienne, mais à la fin du mois la dysenterie commençait à sévir, et elle devait prendre en juin une intensité assez considérable pour reléguer au second plan l'infection pseudo-typhique et la courbature fébrile.

En juillet, la dysenterie cessait presque brusquement à la ° division, ce qui coïncidait avec un changement de région et une amélioration des cantonnements. L'état sanitaire allait chaque jour s'améliorant, quand survint une recrudescence de ces cas douteux d'infection éberthienne ou de courbature fébrile et cependant tous les hommes de la division avaient été revaccinés au T. A. B.

Le diagnostic était difficile en l'absence de toute confirmation bactériologique possible ; les malades nous arrivaient nombreux à l'ambulance et les billets d'hôpital portaient invariablement un des diagnostics suivants : « Infection éberthienne » ou « dothiénentérie », « courbature fébrile », ou « dengue ».

Comme les régiments avaient encore peu de malades, les postes régimentaires pouvaient encore les garder en observation et mon ambulance ne recevait que ceux qui étaient gravement atteints. Nous ne voyons donc *pas les malades dès le début de leur infection,* mais en juxtaposant les symptômes (début brusque, asthénie, fièvre presque continue mais à oscillations irrégulières, rachialgie et céphalée) et en palpant systématiquement l'abdomen, où dans 80

p. 100 des cas nous trouvions une rate grosse, nous étions persuadés, le docteur Cellarier et moi, que tous ces malades étaient atteints de paludisme primaire, et nous avons persisté dans notre opinion malgré l'avis cependant autorisé des confrères expérimentés qui nous entouraient et avaient fait un stage aux colonies. Cela ne ressemblait pas au paludisme, disaient-ils, et d'ailleurs ils ne trouvaient pas d'anophèle, mais rien que des moustiques genre Culex, par contre dans les vieilles maisons des villages, à proximité desquels nos troupiers cantonnaient, on trouvait des phlebotomes, agents de transmission de la dengue. Tout cela n'était qu'à peu près exact, car les anophèles existaient et dans les tentes de mon ambulance, il était déjà facile d'en trouver quelques-uns le soir. Quinze jours plus tard, les nuits devenaient très chaudes, les éclosions se faisaient en masse et c'étaient par milliers qu'on pouvait tuer les anophèles dans les angles des tentes de ma formation : l'épidémie malarienne sévissait dès lors avec intensité.

Tous nos malades étaient évacués sur les hôpitaux de Salonique, où le laboratoire de l'armée avait la lourde tâche de renseigner les médecins des hôpitaux de la base sur la nature de l'infection. Or, dès la fin juin, on signalait au laboratoire l'augmentation considérable des examens du sang positif au point de vue paludisme, tandis qu'au contraire les hémo cultures montraient que l'infection éberthienne était, somme toute, assez peu intense.

L'infection malarienne avait donc commencé à sévir en masse à partir de fin mai ; les courbatures

fébriles, les dothienenteries, les dengues qu'on m'envoyait étaient donc presque toutes du paludisme primaire. Malheureusement je ne pouvais en avoir la confirmation que très longtemps après.

Sur ces entrefaites en fin de juillet, l'ambulance alpine dut s'installer à Snevce pour relever une autre ambulance, dont tout le personnel avait été décimé par la dengue et la dysenterie, car la région était particulièrement malsaine. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

C'est par centaines que nous arrivaient chaque jour les malades. Il fallait donc évacuer hâtivement, mais comme *les postes de secours des régiments étaient débordés,* je voyais les malades à une date bien plus rapprochée du début, beaucoup m'arrivaient à la fin de la première journée. . . . . »

Ces quelques lignes nous éviteront donc de nous étendre sur le début de cette épidémie de paludisme qui assaillit l'armée française d'Orient en 1916. On voit déjà nettement l'allure de cette affection. Elle fait suite à un état assez particulier, gastro-intestinal mal déterminé et mal élucidé. La confusion existe au début et peu à peu, grâce aux recherches de laboratoire, l'infection se précise. Les observations cliniques se multiplient, le paludisme primaire se dégage enfin et apparaît comme une entité morbide bien déterminée ; il entre dans le cadre nosologique : le début se précise et l'évolution se caractérise.

Le médecin de régiment qui vit au milieu de ses hommes devaient rassembler ses souvenirs et appor-

ter son aide souvent imparfait aux médecins plus instruits, plus avisés des centres médicaux de l'arrière et aux médecins des laboratoires.

C'est dans cet esprit que nous apportons nos constatations afin de compléter l'opinion que l'on peut se faire actuellement du paludisme. Nous exposerons surtout tout ce que nous avons pu voir dans notre bataillon : formes cliniques, évolution et traitement du paludisme.

Nous tenterons de rendre le plus clair possible un exposé qui a tendance à être diffus étant donné qu'il ne résulte pas d'une étude systématique et qu'il n'est que le résultat d'observations éparses et de réflexions espacées sur un temps assez long.

CHAPITRE PREMIER

Données générales

Parasitologie

Le paludisme est une affection qui vient se ranger d'elle-même à côté des spirochetoses et des trypanosomiases. Comme ces deux affections, il est dû au développement dans l'organisme d'un protiste découvert par Laveran en 1880 qui lui donna alors le nom d'*Hœmamœba Malariæ*. Mais ce n'est guère qu'en 1892, grâce aux travaux de R. Ross, que fut découvert le rôle de l'agent secteur de ce protozoaire : un Culicide du genre Anophèle. Dès ce moment l'étude du paludisme entra dans une phase nouvelle, et la prophylaxie profita de cette découverte capitale.

Il ne faudrait pas croire cependant que le paludisme soit entré tardivement dans le domaine médical. D'après W. Graaff, on croit avoir retrouvé dans des inscriptions pharaoniques des allusions à une

fièvre saisonnière et désignée sous le nom d'*Aat* d'après une inscription du temple de Denderah. En tout état de cause, Hippocrate en fait une observation rigoureuse et distingue déjà les types tierce et quarte et note même la tuméfaction splénique. Celse, au premier siècle de notre ère, différencie de la quotidienne, la tierce doublée (Jeanselme). C'est en 1640 que commence l'étude plus approfondie du paludisme lorsque la Comtesse de Cinchon et son médecin Juan del Vigo introduisirent en Europe l'écorce de quinquina péruvien. C'est ce remède spécifique qui permit de classer et de distinguer les fièvres dites à « quinquina », et Torti basant une classification sur ces faits étudiait la classe des fièvres « pernicieuses » dans son traité intitulé « Therapeutica speciales ad febres quas dans perniciosas ».

Mais sans aller demander la notion de la fièvre paludéenne aux anciens maîtres de l'art médical ou aux médecins qui accompagnèrent les conquistadores espagnols, il suffit de lire Molière et l'on verra qu'à cette époque même dans la petite bourgeoisie, la fièvre quarte n'était pas inconnue puisque la boutade « que la fièvre quarte t'étouffe » était aussi employée dans le langage d'alors que l'imprécation « que le diable t'emporte » l'est de nos jours.

Mais il faut attendre les travaux d'Audouard (1803-1823) pour voir le paludisme sortir de l'oubli dans lequel il était tombé, celui-ci met en relief la notion importante de la splénomégalie, et après lui les travaux de Pelletier et Caventou (1820) qui isolaient l'alcaloïde du quinquina : la quinine, et les

travaux de Maillot pendant la campagne d'Afrique font faire un grand pas à la connaissance de cette maladie. Trousseau, d'autre part, dans ses leçons décrivait magistralement la fièvre paludéenne et réglait l'emploi du quinquina d'une façon si judicieuse qu'encore aujourd'hui son traitement est appliqué en maintes circonstances.

Connue depuis longue date pour ses ravages, l'infection due à l'hématozoaire ne devait pas rester sans être désignée sous une foule de noms : fièvres palustres ou paludéennes, fièvres des marais, fièvres maremmatiques, impaludisme, fièvres telluriques, autant de noms qui se rattachent à l'étiologie même de l'affection ; fièvres intermittentes, dénomination qui se rattache à l'allure clinique de la maladie. Un terme est couramment employé, c'est celui de Mal'aria de l'italien « Mala aria », mauvais air. Les Anglais l'appellent « Ague ». Mais le mot *Paludisme*, proposé par Verneuil a prévalu, et a été adopté par la majorité des médecins français concurremment avec le mot italien de Malaria.

Je ne dirais que fort peu de la répartition géographique de la Malaria, maladie propre aux régions marécageuses et aux pays chauds. Elle n'est pas uniquement exotique puisque des foyers multiples et puissants existent dans la région méditerranéenne de l'Europe. L'Italie lui paye un large tribut, la région des lagunes en est infestée ; la Sicile, la Corse, la Sardaigne n'y échappent pas ; la Grèce et les Balkans furent de tout temps un foyer de première importance.

La France elle-même n'est pas indemne ; la Camargue en est infestée au point que les compagnies de chemins de fer de cette région s'en inquiètent pour leurs agents décimés par le mal. En Beauce, en Vendée existaient jadis des foyers paludéens qui avaient disparu grâce aux travaux d'assainissement et aux draînages des régions marécageuses. Depuis la guerre ces centres ont reparu, la lutte contre la paludisme ayant diminué d'intensité et des négligences étant survenues dans l'entretien des drainages.

Enfin en 1916, le Professeur Etienne signalait une épidémie de paludisme autochtone dans la vallée de la Seille. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

Quant au paludisme en Asie, en Afrique, en Amérique, au Japon, nous n'en parlerons que pour mémoire. C'est dans ces pays chauds, plus humides, marécageux par endroit que sévit le plus le paludisme, causant des ravages intenses chez les colons, et n'épargnant pas toujours les indigènes.

Avec Carnot, le suivant de près, nous devons jeter un cri d'alarme au sujet d'un réveil de paludisme autochtone en France, et c'est là un des plus grands dangers du paludisme, en dehors bien entendu de ses dangers immédiats, dangers inhérents à la maladie elle-même, dangers personnels, propres à l'individu atteint.

« La très sérieuse atteinte de paludisme subie en Macédoine par le corps expéditionnaire tient d'une part à l'infestation virulente des marais du Vardar et d'autre part à la gravité bien connue des fièvres palustres sur les armées en campagne. Le paludisme

macédonien a depuis longtemps une détestable réputation. Les fièvres des marais préoccupaient déjà, en Grèce, les pères de la médecine, et l'allégorie de l'hydre de Lerne, détruite par Hercule, était probablement la personnification du paludisme sans cesse renaissant et vaincu par le desséchement des marais. Mais depuis lors l'incurie turque a laissé se développer les marécages et avec eux, un paludisme fort grave. Sa virulence devait s'accroître encore en s'attaquant à un corps expéditionnaire débilité par les températures excessives de l'été 1916 et par les fatigues des travaux de terrassement en sol marécageux, par l'insalubrité des cantonnements (et même des hôpitaux) mal placés en pleine zone dangereuse.

. . . . . .

. . . . . .

La prophylaxie du paludisme en Macédoine tient avant tout, lorsque cela est possible, dans l'évacuation des localités à « *index paludique* » (1) élevées et dans le stationnement en régions saines, plus élevées et moins marécageuses. L'assèchement des marais, la pétrolisation des eaux stagnantes ont pu s'effectuer, malgré de grandes difficultés en un pays provisoirement occupé ; il en a été de même pour la quinisation curative des paludéens autochtones, des enfants surtout, réservoirs de virus. Enfin la quinisa-

(1) On appelle *index paludique*, le chiffre qui exprime le nombre des sujets impaludés sur 100 indigènes. Ce nombre est excessivement élevé en Macédoine. Une carte des index endermiques établie en 1915, par le Docteur Copanaris, donne une proportion de 60 à 95 0/0 pour certaines régions — 25 0/0 est la moyenne.

tion préventive des troupes qui avait échoué l'an dernier, a été reprise sous une surveillance plus minutieuse.

. . . . . .

. . . . . .

La prophylaxie du paludisme en France a de son côté attiré l'attention, car elle est devenue une question d'urgence en raison même du grand nombre de porteurs de parasites rapatriés de Macédoine ou venus avec des contingents exotiques, vivant au voisinage de nos anophèles indigènes. On peut donc craindre que ceux-ci, jusqu'à présent inoffensifs, ne s'infectent en suçant le sang des paludéens, réservoirs de virus et n'inoculent ensuite la population locale.

La présence d'anophèles en France a été, en effet, démontré un peu partout. A Paris notamment, Grandidier et Neveu, Lemaire en ont capturé au Muséum, M. Roubaud à l'Institut Pasteur. Gentilly, aux portes de Paris, est une excursion classique des entomologistes en quête d'anophèles. M. Léger a signalé de nombreuses stations près de Grenoble, Guind dans les Dombes. Dans la région méditerranéenne, R. Blanchard en a constaté un peu partout.

. . . . . .

. . . . . .

En Lorraine, M. le Professeur Etienne a observé une épidémie dans la vallée de la Seille, en extension progressive depuis cette époque. Ratheriy et Michel ont décrit plusieurs cas autochtones à l'armée du Nord, Rest et Rolland à la réunion médicale de la 6e armée ont rapporté le cas d'un chasseur alpin

n'ayant jamais quitté la Savoie et qui fut atteint de tierce avec parasites dans le sang après avoir cantonné auprès des troupes africaines.....» (Carnot).

On se rend compte avec une facilité extrême des dangers qu'il y a à négliger l'infection paludéenne, l'importance qu'il y a de connaître le paludisme dans ses moindres détails, surtout dans *les accidents primaires,* non seulement en raison du traitement curatif à instituer, mais aussi en raison du traitement prophylactique.

Peut-être serions-nous obligés un jour, si on laisse à nouveau le paludisme s'implanter en France, de commencer contre lui une lutte analogue à celle faite contre la syphilis et la tuberculose.

L'hématozoaire

Il ne faudrait pas croire que malgré son évidence, l'action de l'hématozoaire entra facilement dans le domaine scientifique quoique cependant de longue date les esprits fussent orientés dans ce sens même avant l'ouverture de l'ère microbienne.

En effet, au siècle dernier, Lancesi et Rosori admettaient déjà que le paludisme était produit (Laveran) par des animalicules qui se trouvaient en suspension dans l'air des localités marécageuses. Ces idées étaient si répandues en Italie au commencement du siècle dernier que dans le peuple les animalicules fébrifuges avaient reçu le nom de « seraficis ». Pour Vireq, les infusoires sont la cause de l'insalubrité des marais.

S. R. Mitchell, Mühry, W. H. Hammond voient dans les spores qui abondent dans les localités marécageuses la cause du paludisme.

J. Lemaire, Maurq, Cunningham admettent également, comme possible, l'existence d'un microorganisme pathogène du paludisme.

De 1866 à 1880, on annonce à plusieurs reprises que le microbe du paludisme a été découvert. Salisbury décrit en 1866 comme agent du paludisme de petites cellules végétales (Palmelles) qu'il dit avoir trouvées couramment dans l'urine et dans la sueur des fébricitants de l'Ohio et du Mississipi.

En 1869, Balestici signale une algue trouvée dans les marais Pontiens comme étant la cause des accidents palustres.

Lanzi et Terrigi, en 1876, arrivent à conclure que le paludisme est dû à une bactérie brunâtre et ils expliquent la mélanémie par la présence de ces bactéries dans les tissus.

En 1879, Klebs et Tomassi décrivent un Bacillus Malariœ qui longtemps a été considéré par nombre d'observateurs, principalement en Italie comme l'agent pathogène du paludisme. Maintenant, nous rapporterons complètement un passage des travaux de Laverau. « Les recherches entreprises en Algérie dès la fin de 1878 me conduisirent à des résultats bien différents de ceux auxquels étaient arrivés les précédents observateurs. En 1880, je décrivis un nouveau parasite appartenant à la classe des Protozoaires et qui me paraissait devoir être considéré comme l'agent

du paludisme. Cet hématozoaire (Hœmamœba Malariœ) a été retrouvé chez des malades atteints de paludisme dans tous les pays où règne l'endémie ; il est l'agent pathogène des fièvres palustres, aucun doute ne subsiste à cet égard.

La question de savoir à quel état l'hématozoaire du paludisme existait dans le milieu extérieur et comment se faisait l'infection, a nécessité de longues recherches.

Après avoir tenté vainement de déceler la présence de ce parasite dans l'air ou dans l'eau des localités palustres et de le cultiver dans les milieux les plus variés, je suis arrivé à la conviction qu'il se trouvait déjà, en dehors du corps humain, à l'état parasitaire et très probablement à l'état de parasite des moustiques. J'ai émis cette opinion en 1884 dans mon *Traité des Fièvres palustres* et j'y suis revenu à plusieurs reprises.

En 1892, Grassi et Faletti déclaraient que cette opinion était sans fondement et en France elle ne trouvait pas meilleur accueil ; quand un jeune médecin de l'armée des Indes R. Ross entreprit de la vérifier.

Des recherches de R. Ross complétées par celles de Grassi, Bignami et Bastianelli et de P. et Th. Manson, il résulte manifestement que H. Malariœ accomplit dans le corps de certains moustiques, les anophèles, une partie de son évolution et que ce sont les Culicides qui inoculent à l'homme le germe du paludisme. »

Nous allons étudier rapidement l'hématozoaire de Laveran et ses différentes formes, car nous verrons

au cours de cette étude, si clinique soit-elle, le rôle important joué par les différentes espèces d'hématozoaires. La connaissance même de ces éléments bactériologiques nous donnera l'explication de certains faits cliniques dont l'interprétation n'aurait pu être assurée autrement.

L'hématozoaire du paludisme encore appelé Plasmodium malariæ, Hœmamœba malariæ, Hœmamœba Laverani est rangé par les zoologistes parmi les protozoaires dans la classe des sporozoaires. Il paraît être spécial à l'homme ; du moins on n'a jamais pu le déceler chez aucune autre espèce animal (Jeanselme). Mais il fait partie dans le groupe des Hemosporidies ou Hemocytozoaires d'une famille naturelle, les Hemamibidès ou Plasmodides à laquelle appartiennent des parasites sanguicoles observés chez les reptiles, les oiseaux, ainsi que chez les chauves-souris, les singes et quelques autres mammifères. Une famille voisine, celle des Piroplasmas, contient des parasites sanguicoles des bovides et des chiens transmis par des tiques. L'étude de ces Hemocytozoaires des animaux a fourni de précieux points d'appui aux recherches concernant la Malaria.

Ceci posé, étudions en propre l'hématozoaire lui-même et nous ne pouvons faire mieux que d'emprunter à Laveran la description de l'agent du paludisme.

L'hématozoaire, avons-nous vu, a deux périodes évolutives bien distinctes : une chez l'homme, une chez le moustique ; nous les étudierons séparément.

I. — Evolution chez l'homme

L. H. Malariæ se présente dans le sang des paludéens sous des formes assez variées pouvant se ramener aux quatre types suivants :

1° Corps sphériques.

2° Corps en croissant.

3° Corps segmentés ou en rosace.

4° Flagelles.

1° *Corps sphériques.* — C'est la forme la plus commune ; ils sont souvent animés de mouvements amiboïdes. Ils sont constitués d'une substance hyaline, incolore, très transparente. Ces éléments sont de dimensions variables. Les plus petits ont un μ de diamètre, les autres ont un diamètre un peu supérieur à celui d'une hématie.

Les contours sont indiqués par une ligne très fine ; les plus petits de ces éléments ne renferment que un ou deux grains de pigment ou même n'en renferment pas du tout ; ils se présentent alors sous la forme de petites taches claires sur les hématies. A mesure que ces éléments grossissent, le nombre des grains de pigment augmente, ces grains forment une couronne assez régulière ; ou bien ils sont disposés d'une façon irrégulière et souvent ils sont animés d'un mouvement très vif.

Les corps sphériques sont tantôt libres, tantôt accolés aux hématies ; sur une même hématie on trouve trois ou quatre de ces corps.

Ces éléments ont souvent des formes très irrégulières par suite des mouvements amiboïdes dont ils sont doués, mais la forme sphérique est la forme ordinaire.

Les grandes formes sont évidemment des stades plus avancés des petites, mais dans certaines fièvres tropicales, on ne trouve dans le sang que de petites formes.

Les éléments globulaires sont tantôt endoglobulaires, tantôt accolés aux hématies aux dépens desquelles elles se nourrissent. Le pigment qui se trouve le plus souvent dans ces hématozoaires paraît être un résidu de la digestion de ces hématies.

Les hématies envahies par les parasites pâlissent de plus en plus, elles augmentent de volume et finissent par disparaître ; les hématies qui contiennent de gros parasites sont souvent granuleuses.

Dans les préparations de sang convenablement fixées et colorées, on constate que les corps sphériques ont un noyau vacuolaire avec un karyosome qui est le plus souvent accolé à la face interne du parasite. Dans les petites formes, le karyosome est souvent divisé en deux ; il ne paraît pas douteux que la multiplication peut se faire par division directe ou bipartition.

Les karyosomes de grandes formes se colorent un peu plus difficilement que ceux des petites.

2° *Corps en croissant.* — Ces éléments généralement incurvés comme leur nom l'indique sont cylindriques, plus ou moins effilés à leurs extrémités ; ils mesurent 8 à 9 μ de long, sur 2 à 3 μ de large à la partie moyenne. Les contours sont marqués dans le

sang frais par une seule ligne, mais il est facile de constater un double contour sur les préparations qui ont subi l'action de l'acide osmique ou de réactifs colorants, d'où on peut conclure à l'existence d'une membrane d'enveloppe.

Vers la partie moyenne de chaque croissant, se montre une tache noirâtre formée par des grains de pigment plus ou moins agglomérés, quelquefois disposés en ovale.

Une ligne très fine, qui réunit fréquemment les extrémités du croissant est considérée par la plupart des observateurs comme un reste d'hématie dans laquelle s'est développé le parasite.

A côté des croissants bien formés, on trouve souvent des croissants en voie de formation et l'on constate une série de formes intermédiaires entre les hématies renfermant des petits corps sphériques et les croissants arrivés à leur développement complet.

Les corps sphériques qui donnent naissance aux croissants se confondent, à leur première phase de développement, avec les plus petits des corps amiboïdes.

Le parasite en grandissant dans une hématie se moule sur la circonférence de celle-ci, si bien que le bord extérieur d'un corps en croissant devient souvent une courbe superposable au contour d'une hématie.

Lorsqu'on a examiné à plusieurs reprises les mêmes corps en croissant dans le sang frais, on constate souvent que ces éléments se transforment au bout de

quinze à vingt minutes en corps ovalaires d'abord, puis en corps sphériques.

Dans les préparations de sang bien fixées et bien colorées, on peut voir un noyau vers la partie moyenne de chaque croissant, au milieu de la couronne formée par des grains pigmentés ; avec un peu d'habitude et sur des préparations bien réussies, on distingue, à l'aspect des karyosomes, les formes mâles des formes femelles. Le karyosome des formes mâles est moins ramassé, mais plus régulier que celui des formes femelles.

Les croissants se rencontrent plus particulièrement chez les cachectiques et dans les fièvres graves d'automne. En Algérie, c'est pendant les mois d'octobre, novembre et décembre qu'on a le plus souvent l'occasion d'observer ces éléments dans le sang des malades atteints de paludisme. Les croissants sont fréquents dans les fièvres graves des régions tropicales et en particulier chez les malades atteints d'accès pernicieux.

Ces éléments paraissent être des formes enkystées des corps sphériques, *formes plus résistantes que ces derniers, notamment à l'action de la quinine.*

3° *Corps segmentés ou en rosace.* — Les bords d'un corps sphérique libre ou adhérent à une hématie présentent des dentitions légères, peu profondes ; c'est le dernier degré de la segmentation, en même temps les grains de pigment qui étaient disséminés dans cet élément se réunissent au centre en un seul amas. Bientôt les dentelures deviennent plus profondes, la segmentation s'achève, le corps sphérique est divisé

d'une façon régulière en une série de segments, ce qui lui donne l'aspect qui a été désigné sous le nom *de corps en rosace* ou en *marguerite.*

Les segments s'arrondissent et se séparent les uns des autres, si bien que le corps segmenté se décompose, en fin de compte, en une série de petits corps sphériques qui deviennent libres. Les corps segmentés s'observent toujours à la première période des accès de fièvre.

Sur les préparations de sang colorées, on se rend bien compte du mode de formation des corps en rosace. Le karyosome d'un corps sphérique se divise en deux, puis en quatre, huit, seize et quelquefois trente-deux karyosomes ; le protoplasma se divise en dernier lieu et les éléments de nouvelle formation se séparent.

Les corps en rosace représentent le principal mode de reproduction de H. Malariœ dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. Ils correspondent aux formes de reproduction endogène au asexuée des Coccidies.

4° *Flagelles.* — Lorsqu'on examine une préparation de sang frais dans lequel se trouve des corps sphériques, il arrive assez souvent qu'on distingue sur les bords de ces éléments des filaments mobiles ou flagelles qui s'agitent avec une grande vivacité et qui impriment aux hématies voisines des mouvements très variés.

Les flagelles sont si fins, si transparents que malgré leur longueur, très grandes pour des microbes (trois ou quatre fois le diamètre des hématies), il est

presque impossible de les voir quand ils sont au repos.

Les flagelles sortent des corps sphériques et on assiste quelquefois à leur excapsulation. Le nombre des flagelles est extrêmement variable quelquefois on n'en distingue qu'un ; d'autrefois deux, trois ou quatre. Quelquefois ils se pelotonnent de telle sorte qu'il est difficile de les compter. L'extrémité libre des flagelles présente souvent un petit renflement périforme, visible seulement lorsque cet extrémité très mobile se trouve exactement au point.

La nature et le rôle des flagelles a été l'objet de nombreuses discussions ; il est démontré aujourd'hui que ces éléments représentent un stade de l'évolution des parasites.

Cette opinion longtemps soutenue par Laverau a été vérifiée par Schaudinn et Sacklecki et Mac Callum. Ce dernier, en étudiant le sang de corbeau infesté d'Hœmamœba Danilewski, parasite très voisin de H. Malariœ, a réussi à observer le phénomène de la fécondation. Les flagelles devenus libres se dirigent vers les corps sphériques qui représentent les formes femelles et s'agitent autour ; un flagelle pénètre dans chaque sphère et après une courte période d'agitation devient immobile.

Les flagelles ou éléments mâles sont désignés souvent sous le nom de *microgamètes* et les éléments femelles sous le nom de *macrogamètes*.

La fécondation des éléments femelles par les éléments mâles a lieu dans le tube digestif des Culicides qui ont sucé du sang palustre. Tous les Culicides ne

sont pas aptes à servir au développement de H. Malariœ ; jusqu'ici on n'a réussi à observer ce développement que chez les anophèles, toutes tentatives pour infecter les Culex ont échoué.

II. — Evolution de H. Malariœ dans le corps des anophèles.

Si l'on fait piquer par les anophèles un malade ayant des corps en croissant assez nombreux dans le sang, on voit aussitôt ces corps prendre la forme sphérique et les éléments mâles donnent des flagelles qui féconderont des éléments femelles. Douze à vingt-quatre heures après que l'anophèle s'est nourri de sang palustre on trouve dans l'estomac des éléments fécondés ou *Zygotes* qui ont l'aspect de vermicule de 14 à 18 μ de long. Les Zygotes qui sont animés de mouvements lents émigrent entre les cellules épithéliales de l'estomac où on les trouve au bout de quarante heures sous forme de corps sphériques ou *blastes*. Les blastes augmentent rapidement de volume, au 7^{e} jour de l'infection des anophèles leur diamètre peut atteindre 70 μ . A l'intérieur se forment des éléments fusiformes en grand nombre ; les *sporozoïtes,* et au 8^{e} jour les blastes se rompent, mettant en liberté les sporozoïtes qui émigrent vers les glandes salivaires et sont prêts alors à être inoculés avec la goutte de secrétion de ces glandes, inoculée à chaque piqûre.

On se rend compte aisément après les données de Laverau de l'évolution même de l'Hœmamœba Malariœ.

1° Un cycle endogène se produisant chez l'homme cycle de reproduction asexuée.

2° Un cycle exogène se produisant chez l'anophèle, cycle de reproduction sexuée.

Deux questions se posent immédiatement à l'esprit.

1° L'anophèle est-il le seul agent d'infection.

2° L'Hœmamœba a-t-il ou présente-t-il plusieurs types susceptibles, au cours de son développement, de produire les différents accès quotidien, tierce ou quarte ?

1° A l'heure actuelle, l'anophèle est considéré comme seul agent de transmission du paludisme.

Il faut admettre, d'après ce qu'on a vu, que l'anophèle n'a pu s'infecter qu'en piquant un homme atteint de paludisme. L'anophèle n'est pas essentiellement porteur de germe, il peut exister des régions exemptes de paludisme où sa piqûre est inoffensive, mais s'il rencontre un paludéen il peut transmettre l'affection, c'est ainsi que le paludisme aurait été importé de Maurice à la Réunion.

On s'est demandé aussi pourquoi l'affection palustre est si fréquente chez les individus occupés à manier le sol, on a vu naître le paludisme dans des régions saines à la suite de travaux importants de terrassement. Cela tient simplement qu'on crée ainsi de nombreuses mares d'eau stagnantes favorables au développement des moustiques, ces faits furent toujours vérifiés par la suite. On a cru aussi beaucoup à

la transmission du paludisme par l'eau potable ; c'est une erreur qui a été contre-battue et il est certain aujourd'hui que l'anophèle seul ou ses différentes variétés (A. Maculipennis, A. bifurcatus, etc.), transmettent seuls le paludisme.

2° Il est démontré qu'il existe plusieurs formes d'hématozoaires parasites des fièvres tropicales, ou estivo-automnales, parasite de la tierce, de la quarte.

Laverau a soutenu avec énergie la doctrine de l'unité du paludisme en s'appuyant surtout sur la clinique. Mais les nombreuses recherches faites depuis quelques années, surtout celles faites dans les laboratoires de Salonique ont prouvé qu'il existait différents types d'hématozoaires. Cette doctrine de la pluralité des hématozoaires a été fondée par Golgi, Marchiava, Bignami, Celli, Mannaberg, Billet, etc..., et a gagné des adhérents de plus en plus nombreux et Laveran lui-même, dans un travail datant d'une dizaine d'années, s'est montré un adversaire moins irréductible de cette théorie. A l'heure actuelle, il n'y a plus aucun doute, il y a plusieurs types d'hématozoaires, chacun correspondant à un type clinique déterminé. En effet, les distinctions que l'on a établies entre les variétés ne reposent pas seulement sur les différences cliniques des fièvres qu'elles provoquent, sur la durée de leur périodicité, mais encore sur les différences morphologiques très nettes et dont plusieurs sont constantes.

Les types les plus connus et les mieux étudiés sont les suivants : (Armand, Delille, Paisseau, Abrami, H. Lemaire).

1° *Plasmodium vivax.* — Le plus fréquemment rencontré dans la saison froide (de décembre à juin). En été 20 p. 100 des cas.

1° A peu près constant dans le sang périphérique pendant les accès fébriles.

2° Dans les intervalles on le trouve fréquemment.

3° Bien que les formes parasitaires soient, d'une manière générale, différentes suivant les phases de l'accès (rosace pendant l'accès, schizonte et corps amiboïde avant l'accès, gamète pendant la période d'apyrexie prolongée), on trouvera le plus souvent un mélange de toutes les formes en proportion différentes sur la même préparation.

2° *Plasmodium Falciparum.* — C'est avant tout un parasite des organes hématopoïétiques, en règle général il est très peu abondant. Sa forme se rencontre variable suivant le type des accès.

a) Au cours des formes ordinaires du paludisme tropical ou du paludisme macédonien on ne rencontre que le schizonte et le gamète.

b) Au cours de l'accès pernicieux l'aspect du sang est tout différent ; on trouve une *véritable septicémie plasmodiale,* et on constate l'existence de formes évolutives qui, d'habitude restent cantonnées dans les organes hématopoïétiques.

C'est cette espèce que l'on rencontre dans la majorité des cas de paludisme macédonien.

3° *Plasmodium Malariæ.* — Le Pl. Malariæ, agent de la quarte est tout à fait exceptionnel en Macédoine, on le trouve assez facilement dans le sang.

En résumé, deux types à retenir :

1° *Le P. vivax,* agent de la tierce bénigne, est cause de l'infection hivernale.

2° Le *P. precox ou falciparum,* agent de la fièvre estivo-automnale, tierce maligne. C'est le type qui a été trouvé dans 85 p. 100 des cas, tandis que le vivax ne se trouve que dans 15 p. 100. Il en a été de même chez les rapatriés en France (P. Carnot). Chez beaucoup d'anciens paludéens, il a été relevé principalement au début de l'été la coexistence du vivax et du falciparum.

La théorie uniciste expliquerait évidemment mieux que la théorie pluraliste ces substitutions de germes chez les mêmes sujets ; cependant les aspects sont toujours très tranchés. Peut-être les inoculations au singe, positives dans le cas de Mesnil et Roubaud permettront-elles de trancher le problème.

Incubation. — Quelques auteurs ont admis que l'incubation pouvait être très courte, mais l'on manque de preuves pour les inoculations extra-rapides de quelques heures.

Laveran croit pour sa part, et cela en conformité avec la majorité des auteurs, que l'incubation est d'une dizaine de jours.

CHAPITRE II

Etude clinique

Nous avons exposé très succinctement les différents travaux qui amenèrent à déterminer les divers types d'agents du paludisme ; nous avons intentionnellement laissé de côté la technique de laboratoire, ayant tracé dans ses grandes lignes seulement la parasitologie du paludisme, nous y reviendrons au sujet du diagnostic. Nous insistons à nouvean sur les nécessités qu'il y a de connaître le paludisme dans ses débuts, dans ses formes d'éclosions.

Nous décrirons en conformité avec les auteurs qui se sont occupés du paludisme ces dernières années et particulièrement du paludisme macédonien :

1° *Un paludisme primaire* qui part des premières manifestations jusqu'à l'apparition des accidents intermittents et va en Macédoine du 15 juin au 15 décembre (Abrami, Paisseau, Armand Delille, Lemaire).

2° *Un paludisme secondaire* caractérisé par des

accès intermittents, francs, bien disciplinés qui se voit surtout en hiver et au début du printemps.

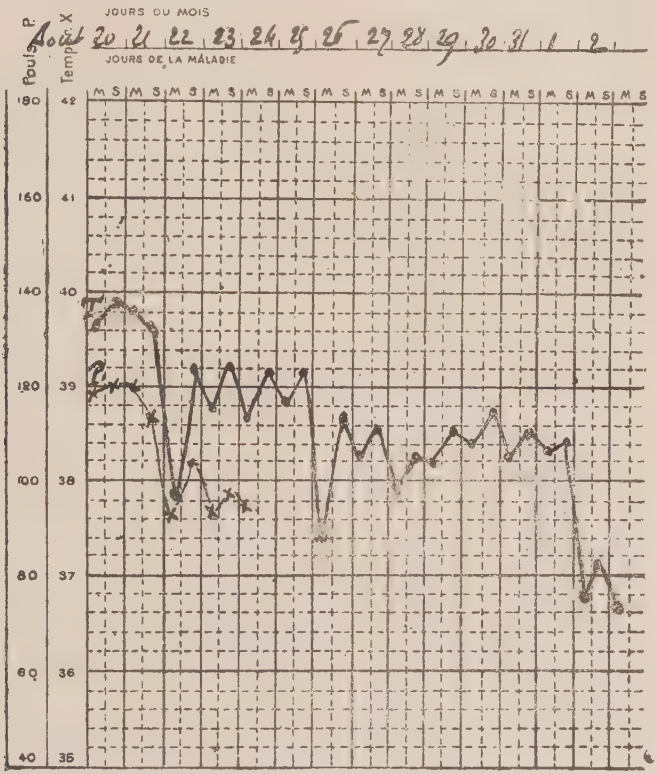
C'est lui qui fait suite après un laps de temps plus ou moins long au paludisme primaire qui est le paludisme d'invasion. C'est du reste au paludisme primaire que s'attache notre travail. Nous laisserons dans l'ombre le paludisme secondaire, parfaitement connu et qui ne présente pas de faits bien particuliers même de par son origine macédonienne.

Je demande la permission pour entrer en plein dans le sujet de rapporter mon auto-observation qui est un des cas bien typique du paludisme primaire macédonien ; je ne multiplierai pas les observations, celle que je donne étant le schéma pour ainsi dire de toutes celles que j'ai pu recueillir.

OBSERVATION I

C'est le 20 août 1916 que débutèrent brusquement les premières manifestations du paludisme dont j'étais atteint. Du reste, je n'étais pas en bon état de santé depuis une quinzaine environ. Je traînais assez lamentablement et ce n'est qu'avec peine que j'assurais les tournées des avant-postes de mon bataillon. J'avais en effet des maux de tête incessants, des nausées continuelles, je ne mangeais plus et je souffrais d'une soif intense et permanente que je ne pouvais calmer. Depuis quelques jours même j'avais une diarrhée pénible — véritable dysenterie — avec dix à quinze selles liquides et glaireuses tous les jours. Le tout s'accompagnant d'un état de lassitude qui m'obligeait à un effort pénible pour arriver à exécuter le service très dur

que j'étais obligé d'exécuter. Cette diarrhée, que le sulfate de soude à doses répétées, que l'élixir parigorique, l'opium, le bismuth ne pouvaient tarir, s'accompagnait d'un léger ictère avec douleurs dans la région hépatique et dans la



région splénique ; du reste ces deux organes étaient nettement augmentés de volume.

Vers le 16 août, grâce à la suppression de toute alimentation et à l'emploi en abondance de l'eau de riz, ma situation s'était un peu améliorée et je mettais cet état sur le

compte d'une affection gastro-intestinale quelconque due autant à un agent pathogène banal qu'à la mauvaise alimentation et aux fatigues physiques surajoutées sous un soleil de feu.

Cependant, ayant déjà vu des cas de paludisme débuter ainsi, ayant été régulièrement toutes les nuits dévoré par les moustiques, je me soignais dans ce sens et absorbait régulièrement, quoique sans conviction, les quantités réglementaires de quinine. Depuis mon arrivée à Salonique j'observais rigoureusement les prescriptions : 0,25 de quinine un jour, 0,50 le lendemain — même voyant cet état gastro-intestinal particulier avec légère splenomégalie, j'avais de moi-même augmenté la dose, je prenais régulièrement 1 gramme de quinine par jour, me demandant souvent si la quinine, prise ainsi de façon continue n'était pas la cause de tous les accidents que je présentais et cela d'autant plus que quelques-uns de ces hommes, présentant les mêmes accidents, ceux-ci avaient disparu avec la suppression de la quinine.

Le 20 août, alors que je venais de faire une tournée particulièrement pénible dans la montagne aux avant-postes, je fus pris de malaises avec vertiges. Je ne rejoignis ma tente qu'avec peine et je tombais en syncope à mon arrivée. Je revenais à moi en proie à des douleurs intenses dans la colonne lombaire, les genoux, les coudes, toutes les articulations, la température s'élevait alors brusquement à 40 ; le tout accompagné de sueurs abondantes. Les douleurs hépatiques et spléniques étaient intenses et je saisissais facilement ma rate sous le rebord costal. L'idée me vint nettement que j'étais impaludé et sans hésiter, ayant entendu vanter les doses fortes, j'absorbais par la bouche 3 grammes de quinine dans les 24 heures. Mais les douleurs étaient atroces, je ne dormais pas, les nausées étaient continuelles et la diarrhée avait presque disparu.

Le médecin d'un bataillon voisin, un Algérien vint me voir, son diagnostic fut hésitant, était-ce paludisme, dengue, c'était la grande mode alors, ou avais-je contracté une maladie telle que la variole ou le typhus — C'était la déroute complète, en attendant je refusais de quitter le bataillon et continuais à avoir de la température et d'absorber de la quinine à haute dose. Le surlendemain, le médecin chef du régiment m'examine et penche, en raison des diarrhées persistantes et de mon état gastrique antérieur, pour une paratyphoïde ou une typhoïde et s'ingénie à découvrir des taches rosées et la température se maintient toujours fixe aux environs de 40 avec de légères rémissions matinales. Entre temps, mon ordonnance est évacuée pour paludisme franc. Il présentait depuis trois semaines des symptômes gastro-intestinaux analogues aux miens.

Le 5e jour on me ramène à l'arrière dans un petit boqueteau ou au moins je suis au frais et cesse d'être exposé au soleil comme sur le piton rocheux où était installé le poste de commandement du bataillon.

J'absorbe de la quinine à outrance 1 gr. 50 par la bouche et 1 gr. 50 en injection intramusculaire (quinine-uréthane). Aux douleurs musculaires et aux douleurs articulaires s'ajoutent les douleurs des piqûres, on achève de me torturer avec des lavements froids en vue d'une paratyphoïde. On m'enveloppe de linges mouillés pour faire tomber la température qui persiste et je souffre toujours autant.

Nous sommes le 8e jour et malgré le fléchissement de la température, je fais du délire et l'on m'évacue à l'arrière sur une ambulance alpine et de là sur Salonique.

A ce moment les caractéristiques cliniques de la maladie sont les suivantes :

Abattement profond, maux de tête violents à exacerbation vespérale, état saburral très marqué accompagné de diarrhée (cinq à six selles liquides par jour). Le pouls est

rapide, facilement dépressible. La rate volumineuse dépassant le rebord des fausses côtes, le foie est gros, son lobe droit est surtout augmenté de volume. Ces deux organes sont douloureux, le ventre est météorisé et fait entendre à la palpation des gargouillements dans les deux fosses iliaques.

C'est dans cet état que j'arrive à Salonique où l'on institue le traitement suivant :

Boissons glacées, balnéation tiède, chlorhydrate de quinine 1 gr. 50 par jour, et salicylate de soude 4 gr. par jour.

Au bout de quelques jours la fièvre tombe définitivement, mais je maigris encore et j'arrive à perdre 8 kilogr. Mais l'appétit revenait intense, je me remettais à manger et cela sans accidents gastro-intestinaux et huit jours après, je rejoignais, du reste trop vite, mon régiment.

L'hémoculture faite avait été négative à l'Eberth et au paratyphique A et B ; par contre la recherche de l'hématozoaire fut positive à la troisième recherche, mais difficile en raison des prises nombreuses de quinine, c'était une forme difficilement diagnosticable, probablement du P. falciparum.

Ayant quitté l'hôpital et rejoint mon régiment, je continuais à me maintenir sous l'action du quinquina, mais sous une forme plus assimilable et moins fatigante que la quinine, et qui m'avait été conseillé par un médecin grec, homme d'âge et plein d'expérience établi depuis longtemps en Macédoine.

Extrait fluide de quinquina
Extrait fluide de kola } àà
Extrait fluide de coca

Deux cuillerées à café dans un peu de vin avant chaque repas, plus une ampoule matin et soir de névrosthérine. Je m'en trouvais fort bien, et cela me permit de suivre mon régiment dans sa marche rapide sur les lacs de Presba et

Monastir. C'est là qu'un mois et demi après, je fus pris d'un état de fatigue particulier que j'attribuais aux marches forcées, à l'énervement des combats sans cesse livrés et surtout au manque de nourriture dans un pays où le ravitaillement était impossible. Puis la fièvre reparut par période de trois à quatre jours, pour cesser et réapparaître ensuite sans règle fixe, et ma fatigue augmentant, je ne pouvais plus me traîner et j'étais de nouveau évacué sur Salonique, cette fois n'en pouvant plus, amaigri plus que jamais, en plein ictère. Cette fois encore on trouvait du P. falciparum et j'étais renvoyé rapidement en France, la Commission de rapatriement me trouvant « très bas d'état ». Je fus très longtemps à me rétablir, plus de quatre mois. Parfois je présentais des poussées de température accompagnées de troubles gastro-intestinaux, la rate ne diminuait de volume que très lentement, réaugmentant à chaque poussée de température, le foie restant toujours sensible.

A l'heure actuelle, je fais encore de loin en loin une poussée fébrile, la rate est toujours grosse malgré la quinine que je prends à intervalle régulier.

I. — Syndromes généraux de première invasion.

1° *Syndrome embarras gastrique fébrile.* — C'est le symptôme fondamental, celui qui domine la scène, celui qui est cause de toutes les erreurs de diagnostic. (Carnot, Mauban, Armand Delille, Abrami, Paisseau, Lemoine.).

L'impaludé qui pendant quelque temps était en bonne santé, voit son bon état disparaître petit à petit.

Il incrimine successivement le soleil, la température excessive, la mauvaise alimentation, les quantités considérables de liquide ingéré et naturellement la quinine qu'on lui fait absorber préventivement et régulièrement ; c'est en effet à cette période qu'il est le plus difficile de faire prendre la quinine aux hommes qui l'accusent de tous leurs malaises. Nous verrons dans la suite qu'ils n'ont pas toujours tort et que si elle présente bien des avantages, elle présente aussi quelques inconvénients.

La céphalée apparue très vite devient persistante : céphalée légère à prédominance vespérale. Les douleurs abdominales viennent ensuite, coliques sèches au début, suivies de diarrhée dans la suite. La région hépatique devient plus particulièrement douloureuse, la rate augmente légèrement de volume causant une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche. Nous avons presque toujours relevé cette augmentation rapide du volume de la rate ; Mauban la donne comme un signe certain (80 p. 100 des cas). Du reste, prévenu dans ce sens, nous examinons systématiquement la rate chez tous les hommes qui se présentaient à la visite et nous l'avons, dans la presque totalité des cas, trouvée augmentée de volume (95 p. 100 des cas environ).

Puis s'installe un état gastro-intestinal déroutant au prime abord, mais qui est à mon avis bien caractéristique et qui consiste dans la perte de l'appétit, un état saburral de la langue avec nausées, allant parfois jusqu'aux vomissements, mais pas d'une façon aussi courante que la majorité des médecins l'indique.

Ce qui est permanent c'est la diarrhée, diarrhée incoercible que rien n'arrête : selles répétées, abondantes, aérées ou glaireuses et qui à la longue deviennent douloureuses. Le malade va à la selle, particulièrement le matin, huit à dix fois dans la journée et cela pendant dix à quinze jours sans qu'aucun traitement ne réussisse parfaitement.

Faisons une remarque ayant rapport au traitement de ce symptôme, une méthode préconisée fut l'administration régulière tous les matins de 7 gr. de sulfate de soude et de 0,10 d'extrait d'opium ; quelquefois on obtenait une légère amélioration, mais si elle était obtenue, elle n'était que de courte durée. Seul réussissait bien pendant trois à quatre jours, l'élixir parégorique à raison d'une cuillerée à bouche dans un verre d'eau auquel on ajoutait 5 à 6 grammes de bismuth. Cette thérapeutique amenait une sédation dans la douleur et diminuait les selles qui redevenaient normales quelque temps. L'eau de riz aussi avait un effet bienfaisant et son administration en grande quantité donnait d'excellents résultats. Quant aux laits fermentés indigènes (type Yougourt), ils ne supprimaient en rien la diarrhée, mais offraient cet avantage de fournir aux malades fatigués de toute nourriture, une alimentation agréable et relativement substantiel.

Tous ces symptômes étaient accompagnés d'un léger état fébrile, mais pas d'une façon constante, une moitié des hommes présentaient une température notable, s'élevant rarement au-dessus de 38,5, mais qui

persistait d'une façon désespérante sauf quelques rémissions.

Souvent au bout de dix à douze jours sous l'influence du repos, de la quinine peut-être, une atténuation des symptômes se produisait pendant laquelle l'appétit revenait brusquement avec une grande intensité ; le malade se remettait un peu, mais ce n'était qu'une accalmie passagère, car au bout de quelques jours les phénomènes reprenaient plus nets, plus précis : la température devenait plus inquiétante et des accidents à type nettement paludéens s'installaient. Souvent aussi sans arrêt, sans transition, la crise paludéenne se faisait jour venant apporter sa signature à un diagnostic hésitant.

2° *Syndrome à allure typhoïde avec cachexie palustre.* — C'est là encore une forme courante et qui fut cause au début de bien d'erreurs de diagnostic. Cette forme simule entièrement souvent la paratyphoïde dans les premiers jours de son évolution. Le début en est relativement brutal, quoique succédant presque toujours à un état voisin du syndrome décrit plus haut, mais de bien courte durée. La fièvre s'installe rapidement, voisine de 39°5 ou de 40°. Cette fièvre s'accompagne d'un état saburral très marqué des voies digestives avec vomissements fréquents et diarrhée tenace rappelant par son allure celle de certaine fièvre typhoïde à prédominance intestinale. Le tout s'accompagnant d'une céphalée brutale, de rachialgies, de douleurs musculaires et articulaires violentes, arrachant souvent des cris aux malades.

Puis survient une *asthénie profonde,* rappelant de

loin le tuphos éberthien. Elle en diffère toutefois en ce sens que l'œil reste vif contractant ainsi avec l'œil terne si spécial du dothienentérique. De plus par période apparaissent de véritables crises de boulimie qui, ajoutées au « signe de l'œil », peuvent être une source précieuse de diagnostic et doivent toujours dans ces cas faire penser au paludisme et tendre à éliminer une infection éberthienne.

La courbe thermique a une allure assez caractéristique, l'ascension commence le matin, atteint son acmé au début de l'après-midi pour redescendre dans le milieu de la nuit à son minima.

Les oscillations sont généralement de un à deux degrés. La courbe, d'autre part (Carnot), présente assez régulièrement deux fléchissements, une vers le cinquième ou sixième jour, l'autre au onzième ou douzième jour, abaissement de la température qui coïncide habituellement avec une rémission dans la douleur.

Dans les cas de gravité moyenne, la défervescence vers le douzième jour est brusque et définitive. Dans les cas sérieux, il se produit une reprise qui dure quelquefois, mais rarement au delà du 3e septenaire. Parfois avant la défervescence définitive s'installent des accès quotidiens à grandes oscillations. Mais les dominantes cliniques qui persistent le plus longtemps après la disparition des symptômes sont l'*asthénie* et une *anémie* très marquée avec un léger ictère, on a tout à fait l'impression de se trouver en présence d'un ictère hémolytique où les malades sont plus des anémiques que des ictériques. A cette période aussi s'éta-

blit une *pigmentation* parfois intense, gris brunâtre, qui contraste singulièrement avec l'aspect aduste des hommes exposés au soleil. Ce n'est plus la teinte brune d'une peau basanée, c'est la teinte grise terreuse que l'on rencontre chez tous les indigènes macédoniens des régions des marais.

3° *Forme d'invasion atténuée.* — Ici il n'y a pas de dominantes fixes, c'est une succession de malaises avec légères poussées thermiques vespérales accompagnées de lassitude, d'asthénie. Mais il existe toujours des troubles digestifs. L'état saburral et la diarrhée semblent rivés au paludisme macédonien et en particulier au Plasmodiase du type falciparum.

Ces symptômes sont souvent si atténués qu'ils peuvent passer inaperçus et l'accès réel n'apparaître que longtemps après au retour d'Orient.

4° Enfin, signalons des formes pseudo-rhumatismales, accompagnées parfois d'érythème polymorphe, mais nous n'eûmes pas pour notre part l'occasion d'en voir.

Nous venons de faire une description des symptômes primordiaux du paludisme primaire tel que l'on a coutume de le rencontrer dans les Balkans. Nous avons seulement donné la ligne générale sans nous appesantir sur toute une série de symptômes latéraux qui, du reste, ont une importance aussi grande presque que les symptômes décrits plus hauts.

Il existe donc toute une série de formes cliniques basées sur la prédominance de tel ou tel symptôme, ou l'association de deux ou trois de ces symptômes,

et cela sans qu'il soit toutefois possible d'établir des types cliniques bien déterminés.

Nous allons les passer en revue.

II. — Syndromes de localisations viscérales.

1° *Type à prédominance anémique.* — C'est la conséquence normale du paludisme. L'habitat du plasmodium, son mode d'existence explique sans longs commentaires cette anémie. Elle apparaît très rapidement pendant la période d'invasion, souvent même avant qu'aucun autre symptôme n'ait été perçu ; c'est souvent un signe avant-coureur de la crise redoutée et c'est ainsi que l'on peut dire que l'on rentre *dans le paludisme par l'anémie.*

Le visage d'une pâleur terreuse (Paisseau et Lemaire) a une teinte jaune sale, surtout accentuée au niveau des ailes du nez, des oreilles et des commissures labiales ; les conjonctives deviennent subictériques, et au niveau des tempes et du front apparaissent des taches pigmentaires rappelant le masque gravidique.

Un amaigrissement rapide, considérable rend les malades méconnaissables ; je citerai le cas d'un de mes amis, bien portant et de forte corpulence et qui présenta une telle fonte graisseuse que je ne le reconnus pas à l'hôpital où j'allais le voir. Il avait perdu 19 kilogs ! !

Au bout de deux mois de séjour dans les environs du lac de Dojran, sur le flanc des montagnes qui y

descendent, région réputée saine (! !), les hommes de mon bataillon donnaient l'impression d'une colonne de spectres les matins de relève au jour naissant.

Les yeux enfoncés dans les orbites, les paupières cernées, bleuâtres, les traits tirés, les joues creuses, les mains décharnées, eux-mêmes épuisés par des sueurs abondantes et continuelles, une fièvre persistante, ils faisaient peur à voir.

Les malades accusent une diminution considérable de leurs forces physiques ; l'asthénie est profonde, la dyspnée d'effort est commune, quelquefois il existe de légères épistaxis et un œdème malléolaire discret et passager.

On peut même rencontrer des souffles extracardiaques et des bruits d'origine anémique dans les vaisseaux du cou.

L'anémie palustre peut se présenter sous des formes un peu spéciales qui sont les suivantes :

1° *Anémie avec hydremie* (cachexie hydrohémique de Kelsch). — Cette anémie s'accompagne d'œdème discret des malléoles et des paupières. La face est bouffie, on ne rencontre pas d'albuminurie dans la majorité des cas. La durée est courte, elle disparaît en huit à dix jours avec le traitement en même temps que l'état général du malade redevient meilleur.

Nous avons vu un cas chez un homme de notre bataillon prendre des proportions si inquiétantes qu'il a fallu l'évacuer, il présentait en outre des traces d'albumine. Dans la suite nous eûmes l'occasion de revoir cet homme à Salonique ; ces signes avaient persisté

trois semaines malgré tous les traitements et n'avaient cédé qu'à un traitement reconstituant intensif, dont l'arrhénal et une alimentation soignée avaient fait la base.

Signalons en passant que l'action des diurétiques, comme la théobromine et du régime déchloruré est nulle et ne semble en rien accélérer la résorbtion des œdèmes (Abrami, Paisseau).

En somme, les œdèmes ne disparaissent qu'avec l'anémie à mesure que le sang se régénérant reprend sa viscosite normale (Carnot).

2° *Anémie hémorragique.* — Il n'est pas rare même au cours d'accès bénins de voir apparaître des épistaxis légères. Celles-ci augmentent souvent dans les formes où la dominante symptomatologique est l'anémie. Parfois ce syndrome hémorragique s'aggrave et nous conduit à l'anémie hémorragique avec purpura pétéchial ou ecchymotique. Nous voyons alors à ce moment paraître des épistaxis rebelles, des hématuries, du mœlena, des hématémèses, et le processus hémorragique vient singulièrement aggraver l'anémie.

Le type clinique des malades devient alors le type *anémie pernicieuse progressive* avec teint blafard de la peau, œdème des membres inférieurs, hémorragies multiples, vomissements et diarrhées, accompagnés de température, mais c'est là une forme rare à la période primaire.

Ce groupement symptomatique rappelle en tout point l'anémie pernicieuse.

Ce type essentiellement grave a été rencontré surtout au courant de l'été 1916, correspondant à une année particulièrement pénible par ses hautes températures et la nocivité même de son paludisme.

3° *Anémie splénomégalique.* — Cette forme est constituée par une augmentation considérable de volume de la rate. C'est une forme d'exagération des formes normales, puisque dans la majorité des cas pour ne pas dire dans tous les cas la rate est augmentée de volume et cela plus particulièrement dans les formes à anémie marquée.

4° *Anémie avec ictère.* — C'est le signe d'une destruction globulaire intense, elle est souvent le prélude de la cachexie aiguë primitive. C'est un ictère foncé avec urine à pigments normaux et selles polycholiques.

Examen hématologique de l'anémie du paludisme primaire. — C'est aux travaux d'Abrami et Armand Delille que nous empruntons ce passage n'ayant nous même de par notre situation pu faire aucun examen de laboratoire.

L'anémie palustre présente tous les degrés, le chiffre des globules rouges tombant parfois, dans les cas graves, au-dessous d'un million. La déglobulisation peut d'ailleurs être très rapide. Un malade, au cours d'un accès, pouvant perdre en quelques heures plus d'un million de globules.

Les hématies présentent des dimensions inégales et une tendance à l'augmentation du diamètre globulaire.

L'anémie palustre s'accompagne généralement de diminution du nombre des globules blancs : il y a leucopénie. Au lieu de 7.500 ou 9.000 leucocytes, on trouve des chiffres inférieurs à 6.000 et même à 3.000. Toute augmentation du nombre des leucocytes est très transitoire ou n'appartient qu'à une forme anormale.

La forme leucocytaire montre une augmentation relative des mononucléaires et partant une diminution des polynucléaires. Le taux des polynucléaires, au lieu d'osciller entre 60 et 75 p. 100, descend à 50 et même 30 p. 100 ; celui des mononucléaires s'élève et dépasse 40 p. 100.

Dans les cas sévères, dès que le nombre des globules rouges s'abaisse à la moitié du chiffre normal, on voit apparaître dans le sang des éléments de la moelle osseuse : des myélocytes granuleux et même des cellules plus jeunes encore ; des myélocytes agranuleux. Les hématies nuclées sont exceptionnelles ou en très petit nombre, même dans les cas les plus graves.

Il est classique de dire que le sang du paludéen contient des leucocytes mélanifères, c'est-à-dire de grands mononucléaires bourrés de pigments palustres. Ces cellules sont, en réalité, très rares dans le sang, circulant au cours des anémies du paludisme aigu. Elles sont plus fréquentes dans le paludisme secondaire. L'ensemble de ces divers caractères hématologiques constitue un excellent élément de diagnostic du caractère palustre d'une anémie sans avoir toutefois la valeur de la constatation du parasite.

III. — Syndromes gastro-hépatiques.

a) *Forme gastro-bilieuse.* — C'est une forme fréquente qui accompagne souvent le paludisme primaire du type fièvre continue.

Les symptômes sont ceux décrits plus haut, mais avec simple exagération des phénomènes gastriques et hépatiques à savoir : hypertrophie du foie, balonnement du ventre, vomissement presque incoercible, diarrhée persistante. Dans quelques cas graves l'adynamie domine la scène, la température poursuit sa marche ascendante et le malade meurt dans l'adynamie.

b) *Forme ictère infectieux.* — Le début est souvent bruyant, la température monte à 40, l'adynamie apparaît accompagnée de subictère. L'icère survient alors précoce, fonce rapidement et les urines contiennent des pigments biliaires.

Nous avons eu l'occasion d'observer, au moins dans leurs débuts, quatre de ces cas. Mais cette forme n'est pas courante, paraît-il, et c'est généralement un ictère d'allure bénigne que l'on observe.

Pour notre part nous ne voudrions pas faire un type clinique spécial des formes avec ictère, sauf dans l'ictère infectieux à grave allure, l'ictère accompagnant trop souvent la plupart des cas l'explosion du paludisme.

IV. — Syndrome d'insuffisance surrénale.

Paisseau et Lemaire, en taillant une large part à l'insuffisance surrénale, ont bien mis en valeur un des symptômes certainement le plus important de l'évolution du paludisme, avec la rate et le foie, c'est la surrénale qui est le plus fortement touchée et réagit le plus violemment. C'est l'attaque de la surrénale qui, très certainement, est la cause de cette asthénie violente, de cette pigmentation caractéristique, des douleurs abdominales et de la majorité des symptômes intestinaux : diarrhées et vomissements. Aussi laisserons-nous une large place dans ce travail à l'étude du syndrome d'insuffisance surrénale.

Grall, dans son Traité de Pathologie exotique, commençait déjà à soupçonner le rôle que pouvaient avoir les troubles des fonctions des glandes surrénales dans certains accès pernicieux. Ceci n'est point fait pour nous surprendre étant donné tous les accidents des glandes surrénales que nous sommes habitués à rencontrer relativement souvent dans nombre de maladies infectieuses, telles la diphtérie, l'érysipèle, la fièvre typhoïde.

On peut ramener à trois types les accidents surrénaux :

a) *Syndrome d'insuffisance surrénale subaiguë.*

b) *Syndrome d'insuffisance surrénale aiguë.*

c) *Syndrome d'insuffisance surrénale.*

a) *Syndrome d'insuffisance surrénale subaiguë.* — 1° *Accès algide.* — Je ne peux rien faire de mieux que rapporter l'histoire suivante :

Un homme, après la bataille de P , vint au poste de secours se plaignant de maux de tête intenses, d'une lassitude extraordinaire, il peut à peine se traîner. On le reçoit au poste de secours immédiatement, la température est de 39°, le pouls est rapide, mais facilement dépressible, l'hypotention artérielle est frappante.

Quelques heures après le malade tombe dans un coma profond, la température alors monte à 40°. Le pouls est de plus en plus dépressible. Le facies est d'une pâleur extraordinaire, les yeux ouverts révulsés. Aucun signe du côté du système nerveux, aucune réaction ne peut être produite. Peu de temps après la température tombe, le malade est en pleine hypothermie 36°, il est froid, respire difficilement, il est couvert de sueurs et le pouls de plus en plus faible malgré l'administration d'huile camphrée et d'adrénaline.

Tous les organes sont en bon état, le cœur ne présente pas de bruits anormaux. La rate seule est hypertrophiée. Le ventre légèrement balonné. De plus, le malade a deux selles diarrhéiques involontaires. Très surpris et inquiet de voir apparaître brusquement un tel état chez un homme que je n'avais vu que très rarement à la visite pour des affections banales, j'appelle le médecin chef du régiment qui était à peu de distance.

Nous sommes très inquiets, car dans le bataillon

voisin il s'est produit la veille deux cas analogues. Deux hommes sont morts en quelques heures, après l'assaut d'une côte élevée, et en présentant les mêmes phénomènes. Nous avions cantonné trois jours auparavant aux abords d'un village bulgare particulièrement sale, où deux habitants étaient morts dans des circonstances suspectes et un peu analogues la veille de notre arrivée : dans des crises tétaniformes d'après les vagues renseignements recueillis par notre interprète.

Nous ne savions quel diagnostic porter en présence des symptômes aussi diffus et aussi complexes, et ce n'est que dans la suite, recevant des médications venues des hôpitaux de Salonique que nous pûmes porter le diagnostic d'accès pernicieux de paludisme.

2° *Accès comateux.* — Il se produit dans les mêmes conditions que l'accès algide à la suite de grandes fatigues et de surmenage intense. Le malade tombe rapidement dans le coma avec température élevée et meurt en quelques heures avec les signes d'une hypotension artérielle profonde. Nous eûmes l'occasion d'en voir un cas pendant que nous étions en traitement à Salonique.

3° *Accès cholériforme.* — Dans ce cas, les symptômes digestifs passent au premier plan. La diarrhée est profuse et incoercible, les vomissements incessants, les crampes sont particulièrement intenses et fréquentes. Ces signes s'ajoutent aux phénomènes d'algidité, réalisant le tableau des cas graves de choléra (Paisseau-Lemaire).

Ces types peuvent être considérés comme apparte-

nant au type syndrome surrénal aigu en raison de l'hypotension artérielle poussée au maximum de l'asthénie et des troubles digestifs. Il n'y a rien, à notre avis, qui ne ressemble plus à ces cas décrits par Lœper et Openheim, dans les états infectieux ou dans la fièvre typhoïde par Netter, Hutinel et Roger.

Paisseau et Lemaire ont, du reste, eu l'occasion de pratiquer des nécropsies sur des sujets morts d'accès algide ou comateux. Ils ont constaté que dans tous les cas ces sujets présentaient les lésions caractéristiques des *surrénalites dégénératives ou hémorragiques.*

La surrénalite peut être uniquement dégénérative dans ce cas, la glande n'apparaît pas atrophiée ni congestionnée. A la coupe, elle est presque uniformément grise ; la substance corticale a perdu sa teinte jaunâtre qu'elle doit à ses lipoïdes normaux, et la zone pigmentaire est, par contre, plus pâle, si bien que toute la corticalité prend une teinte jaunâtre presque uniforme. La médullaire est blanchâtre, elle ne semble pas non plus atrophiée ni congestionnée.

L'examen histologique montre dans la couche corticale la disparition complète des cellules du type spongacytaire ; tous les éléments nobles ont leur protoplasma granuleux.

Les cellules de la reticulée ont vu également diminuer leur surcharge pigmentaire. Partout les cellules ont non seulement perdu le caractère histologique de leur activité sécrétrice, mais elles ont de plus subi un processus de dégénérescence plus ou moins accentué ; il n'y a guère d'éléments qui ne présentent un certain degré de cytolyse ; le noyau est soit homogénéisé,

soit pygmotique, soit vacuolaire et le protoplasma qui l'entoure est en voie de plasmolyse. Les cellules de nombreux cordons cellulaires sont à ce point dégénérées que ceux-ci ne sont plus représentés que par une traînée de tissu amorphe. On peut assurer qu'une travée sur trois de la zone trabéculaire est réduite à un tube vidé de ses cellules glandulaires et dont les parois sont constituées par les cellules de la travée conjonctive.

A la jonction des couches corticales et médullaires, on a constaté une très légère infiltration embryonnaire.

Ces lésions correspondent à celle que l'on a décrit sous le nom de surrénalite aiguë dégénérative.

Paisseau et Lemaire ont aussi rencontré dans les formes aiguës du syndrome surrénal le type histologique de la surrénalite hémorragique.

A l'examen miscroscopique, ces glandes sont recouvertes de sugillations veineuses et à la coupe elles présentent de petites hémorragies du volume d'une tête d'épingle ; la coloration est gris rougeâtre dans toute l'épaisseur.

L'examen histologique montre que les vaisseaux de la médullaire sont congestionnés et thrombosés. La zone réticulée est le siège de nombreux foyers hémorragiques.

Les cellules nobles de la substance corticale sont pour la plupart en voie de dégénérescence. Elles présentent un certain degré de cytalyse et semblent plus fortement lésées que sous la forme dégénératrice pure,

Dans ces deux variétés de surrénalites aiguës, nous avons constaté la présence de nombreux hématozoaires dans la glande. Ils semblent même infecter les capillaires de l'organe.

b) *Syndrome d'insuffisance surrénale aiguë.*— Il se rencontre souvent chez des sujets d'impaludation récente. Les manifestations sont généralement larvées, se traduisant par des malaises, de la céphalée, le tout accompagné d'une anémie considérable, mais l'accès est caractérisé surtout par l'asthénie profonde, la baisse de la tension artérielle, les douleurs abdominales, la diarrhée intense et pénible, des pigmentations anormales et quelquefois on peut constater le phénomène de la ligne blanche.

Ce sont des cas que l'on a l'occasion de rencontrer assez fréquemment et nombre d'hommes de mon bataillon présentèrent ces accidents qui motivèrent l'évacuation rapide. Nous n'eûmes jamais de décès à déplorer au moins à notre connaissance, ayant pu suivre nos hommes dans les hôpitaux de Salonique, où nous parvenions malgré les difficultés, à ne pas les perdre de vue.

c) *Syndrome d'insuffisance surrénale subaiguë.* — C'est le phénomène courant presque constant, ma conviction personnelle et les auteurs n'ont point assez insisté sur ces faits, c'est que la majorité des paludéens primaires font de l'insuffisance surrénale plus ou moins marquée, et que beaucoup des symptômes du paludisme peuvent se rattacher à un syndrome d'insuffisance surrénale, souvent heureusement très atténué.

Paisseau et Lemaire classent les faits de ce genre en deux catégories distinctes ; chez les uns le syndrome d'insuffisance surrénale reste purement glandullaire, chez les autres il s'accompagne de la pigmentation addisonienne. Je n'ai jamais rencontré de différence aussi marquée et généralement on se trouve en présence de symptômes vagues, quelquefois marqués dans la plupart des cas d'infection paludéenne, et il existe deux faits fondamentaux qui se rattachent aux atteintes de la surrénale.

1° L'asthénie.

2° Les douleurs lombo-abdominales accompagnées de diarrhée et de vomissements.

A ces deux phénomènes permanents chez l'impaludé vient s'ajouter la baisse de la tension artérielle, moins fréquente, mais qui toutefois peut être notée très souvent.

J'ai déjà eu l'occasion au cours de ce travail d'insister sur l'asthénie et les douleurs lombo-abdominales, les vomissements et la diarrhée accompagnés d'hypotension. Je me contenterai donc de terminer ce chapitre, un des plus importants à mon sens, en me demandant si, étant donné la netteté et la fréquence des accidents surrénaliens, la glande surrénale ne présente pas vis-à-vis de l'hématozoaire et plus spécialement du P. falciparum une sensibilité particulière et si ce n'est pas l'infection et l'attaque de cette glande par le protiste incriminé qui ne dominent pas tout le tableau symptomatologique du paludisme primaire ? Ne pourrait-on pas dire que le paludisme *est*

une infection sanguine due à l'hématozoaire de Laveran, et à prédominance surrénalienne ?

Les recherches qui seront exécutées dans la suite permettront de confirmer ou d'infirmer une telle opinion, du reste personnelle et dont je revendique toute la responsabilité.

V. — Syndromes locaux.

En outre viennent souvent se surajouter toute une série de syndromes intestinaux et péritonéaux, pulmonaires, cardio-vasculaires, urinaires. Mais aucun n'a paru jusqu'à présent en rapport direct avec le paludisme. Tous ces accidents ne sont point autres que les complications rencontrées au cours des grandes infections sanguines.

C'est, par exemple, *de la bronchite avec congestion pleuro-pulmonaire* qui accompagne ou suit la poussée paludéenne. C'est la pneumonie du sommet, pneumonie qui évolue ainsi parce que le pneumocoque se greffe sur un sujet débilité et de moindre résistance ; elle est pneumonie localisée au sommet droit au même titre que chez l'alcoolique ou le typhoïdique ; chez le paludéen, elle peut en outre devoir sa gravité à l'association microbienne qui peut exister. Tant qu'il n'aura pas été trouvé une congestion du poumon sans pneumocoques au cours du paludisme et que le foyer congestif ne contiendra pas des schizontes ou d'autres éléments de l'hématozoaire, nous ne sommes pas en droit de considérer la congestion pulmonaire comme

une localisation surajoutée à tant d'autres au cours du paludisme. Le paludisme est une affection débilitante favorisant l'éclosion du pneumocoque, mais c'est tout.

La bilieuse hémoglobinurique précoce a été observée aux mois d'août et septembre, au plus fort de l'épidémie palustre, chez des sujets qui étaient à la période des rechutes du paludisme primaire. Ces cas sont exceptionnels et sujets à discussion. Leur gravité est très grande et le pronostic presque toujours fâcheux. Il faudrait déterminer exactement si le paludisme est seul susceptible de le produire. Pour la plupart des auteurs (Sambon et Manson), la bilieuse hémoglobinurique serait due à un virus spécial et ne surviendrait que dans certaines conditions et dans certaines régions. Les cas macédoniens ne semblent pas favorables à cette hypothèse. Comme le voudrait Koch, on ne peut incriminer la quinine, en effet son immense consommation n'est pas en rapport avec la rareté des cas de bilieuse hémoglobinurique.

VI. — Manifestations nerveuses.

En dehors des réactions méningées signalées dans certaines formes de paludisme d'invasion, elles se ramènent (Monier-Vinard) à des névralgies, à des troubles neuro-musculaires, des polynéorites.

Signalons aussi des troubles mentaux (Vinchon) de deux types :

1° *Confusion mentale avec délire onirique.*

2° *Syndrome mélancolie anxieuse avec confusion.*

Quel est le rôle du paludisme dans ces accidents psychiques ? Bien difficile à déterminer. Il est évident que l'asthénie, que l'anémie et les intoxications microbiennes créées par le paludisme entrent pour une large part dans l'apparition de ces accidents chez des individus prédisposés, mais il faut tenir compte des influences climatériques, telles que le soleil, les brusques variations de température, et aussi des influences psychiques, telles que l'éloignement, l'absence de cocaïne, le manque de permission. Autant de facteurs autrement importants que le paludisme dans le déclanchement de ces états spéciaux souvent rencontrés au début à l'armée d'Orient, et qui furent l'occasion de quelques suicides.

Je rapporterai, se rattachant aux symtômes nerveux d'ordre somatique, l'observation d'un malade vu à un régiment et revu depuis à Nancy, où j'ai pu le suivre quelque temps lors de ma convalescence.

OBSERVATION II

C'est un cavalier du e chasseurs d'Afrique qui, à la suite des affaires de Korytzia, fut pris assez subitement quelque temps après des accès paludéens à type gastro-intestinal, de douleurs dans les membres inférieurs et à la région lombaire avec irradiations abdominales, bientôt les troubles ne font qu'augmenter, la marche devient titubante. Le pied est lancé en avant, le malade talonne, les

jambes maigrissent un peu. Aucun autre symptôme en dehors de la grosse rate et du gros foie spéciaux à tout paludéen. Ce cavalier fut évacué sur Salonique, où je le perdis de vue et je le retrouvais deux mois après à Nancy en convalescence. Le diagnostic porté avait été celui de tabes syphilitique au début. Il me montra sa fiche d'hôpital. C'était net : abolition des réflexes rotuliens et achiléens avec démarche talonnante, conservation de la sensibilité, douleurs en ceinture, difficulté à la miction. On avait institué à l'hôpital un traitement hydrargyrique à haute dose, sans résultat du reste. Deux accès paludéens s'étaient manifestés entre temps, on l'avait donc remis à la quinine d'une façon intensive.

Depuis son retour en France, tous ces symptômes s'étaient améliorés pas très rapidement, du reste la démarche n'était plus hésitante. Le malade continuait à prendre sa quinime régulièrement, son facies anémique avait disparu, il reprenait de l'embonpoint, sa rate était diminuée, redevenue presque normale, le foie était décongestionné.

Je revis le malade un mois après, tous les symptômes avaient disparu et deux mois après il ne ressentait plus aucuns troubles si légers soient-ils. (Deux Wassermann faits entre temps avaient été négatifs) (1).

La *gangrène symétrique* a été observée plusieurs fois (Alamartine, Laurent et Moreau), et ayant dans sa forme atténuée des exacerbations et des rémissions parallèles à celles de la fièvre. Elle peut, dans certains

(1) Pontif le Wassermann n'eut eu qu'une valeur relative, car fait en pleine poussée paludéenne, les résultats en sont souvent faussés. (De Jouy et Martin).

cas, être permanente, s'accompagner de plaques de sphacèle. Elle est susceptible de s'améliorer et de guérir par la quinine.

Enfin, pour terminer, rappelons rapidement les accidents connus sous le nom d'*amnésie paludéenne* et bien étudiés par de Brun, de Beyrouth. Ces accidents, quoique très fréquents, ne semblent pas jusqu'à présent avoir sérieusement attiré l'attention. Cependant, tant au cours des fièvres de première infection qu'au cours du paludisme secondaire, les troubles de la mémoire, parfois seule manifestation nerveuse observée chez le malade, plus souvent accompagnés d'autres phénomènes nerveux, tels que céphalalgie, vertiges, crampes, fourmillements, tremblements, etc., constituent un des symptômes de la psychose polynévritique palustre.

Cette amnésie ne s'impose toujours pas avec évidence à l'observation. Mais si on vient à attirer sur ces faits l'attention du malade, aussitôt les troubles restés dans l'ombre s'éclairent, se précisent et les renseignements affluent. On peut dire (de Brun) qu'un tiers des malades présentent des accidents amnésiques.

Je citerai pour mémoire les complications oculaires, kératites, iritis et des paralysies des muscles de l'œil, des hémorragies conjonctivales, des hémorragies rétiniennes, des complications laryngées et auriculaires (Lamothe) et des troubles auditifs, mais la quinine revendique une large part de ces derniers.

VII. — Syndrome cachexie aigue.

Cet accident se voit quelquefois au cours du paludisme primaire ou de ses reprises. Ces accidents ont une évolution excessivement rapide et se terminent par la mort en quelques semaines.

Dans la majorité des cas les symptômes n'apparaissent que dans le paludisme atténué, dans les cas bénins ou les troubles digestifs et les poussées fébriles sont discrètes et ne forcent pas à l'évacuation du malade.

Deux symptômes primordiaux dominent la scène : ce sont *l'asthénie et l'anémie*. Ces deux symptômes sont accompagnés de fièvre continue ou de poussées fébriles de la forme intermittente quotidienne. Des vomissements incoercibles, des diarrhées intarissables viennent se surajouter. Ce n'est, en somme, que l'exagération des symptômes d'une poussée primaire grave et conduisant par épuisement progressif à une terminaison fatale. Souvent la progression de la cachexie se fait par bonds. C'est brusquement au cours de son évolution à la suite de poussées thermiques plus fortes que les autres, que la rapidité de la marche prend un essor nouveau et entraîne le malade vers la mort dans l'hypotension artérielle la plus basse et la cachexie avec escharres de décubitus. Les symptômes sont quelquefois accompagnés de vomissements et de diarrhées hémorragiques. Cette cachexie, obser-

vée uniquement dans les cas à Plasmodium falciparum a presque toujours une issue fatale. Quelques cas heureux ont été constatés, grâce à un traitement intensif à la quinine combinée à l'adrénaline.

VIII. — Accès pernicieux.

La perniciosité à laquelle on a voulu donner un caractère mystérieux relève d'une série de facteurs assez mal déterminés : l'infestation massive par le parasite, la diminution de résistance de l'organisme, la nature même du Plasmodium infectant et la période aussi de son cycle évolutif (Abrami, Armand Delille). Pour notre part, citons ce fait fondamental que les accès pernicieux n'apparaissent que dans des régions déterminées, toujours les mêmes.

Toutes les autopsies pratiquées sur des sujets morts au cours d'accès pernicieux montrent une proportion énorme de globules parasites, les capillaires viscéraux sont bourrés d'hématozoaires appartenant toujours à la variété P. falciparum.

Les cas d'accès pernicieux que nous avons vus (au nombre de six) ont toujours éclaté chez des sujets âgés, des conducteurs de mulets pris dans les classes les plus anciennes et faisant souvent de longues courses sous le soleil pour aller à l'arrière chercher le ravitaillement.

Il existe trois types d'accès pernicieux :

1° *Forme cérébrale avec type accès apoplectique, type insolation et variété héméplégique ou aphasique.*

2° *Forme méningée convulsive.*

3° *Forme algide,* qui n'est autre, du reste, qu'un type à syndrome de surrénale suraiguë.

Dans tous ces types qui se définissent d'eux-mêmes, la caractéristique générale est la foudroyante rapidité des accidents divers. La température s'élève aux environs de 40°, parfois même supérieure. Puis, en quelques heures, rarement plus de 48 heures, l'hypothermie apparaît, la température tombe à 36°, le malade meurt dans le coma.

CHAPITRE III

Période d'état du paludisme primaire

C'est une période de régularisation. On peut y rencontrer tous les états de la période d'invasion que nous venons de décrire. Même il arrive parfois que ces différents syndromes n'apparaissent qu'à la période d'état et viennent se greffer sur les fièvres à allure cyclique qui distingue cette période.

Cependant dans les fièvres d'origine macédonienne, il est bien difficile de faire une distinction entre la période d'invasion et la période d'état. Le malade passe insensiblement de l'une à l'autre. Cependant, on considère comme période d'état la reprise d'une fièvre à cycle déterminé venant après une période d'amélioration ou période pendant laquelle l'impaludé n'a présenté aucun trouble.

Nous ne décrirons pas tous ces types, trop connus et décrits dans tous les traités classiques. Nous nous bornerons à les énumérer.

1° *Type continu rémittent.*

2° *Type intermittent quotidien.*

3° *Type accès unique et isolé.*

4° *Type des accès groupés en tierce.*

5° *Type de fièvres irrégulières impossible à classer.*

Toutes ces formes se passent de commentaires, comme nous l'avons dit.

Immédiatement comme annexe à ce chapitre nous allons dire un mot du *paludisme larvé* et du *paludisme frustre.*

1° *Paludisme frustre.* — Ce sont tous les cas dans lesquels l'infection malarique est atténuée chez des sujets qui furent peu exposés à la contamination. Les manifestations en consistent uniquement en quelques malaises fébriles. Ce qui domine seulement dans la suite, ce sont l'anémie passagère et l'asthénie éphémère indiquant l'attaque globulaire réduite et l'infection malarienne atténuée. C'est surtout par un examen hématologique et la recherche, du reste très difficile, des schizontes que l'on peut confirmer le diagnostic.

2° *Paludisme larvé.* — Dans ce cas seul il existe des manifestations viscérales, les accès fébriles sont excessivement rares. Les malaises sont passagers et n'apparaissent qu'à des intervalles éloignés et très irréguliers.

L'anémie est une des manifestations les plus symptomatiques de cette forme, elle y est remarquable par sa tenacité. Cette forme peut se traduire aussi par des accidents nerveux, surtout d'ordre périphérique (Paisseau, Lemaire).

CHAPITRE IV

Le paludisme secondaire

Il est caractérisé par l'apparition des accès francs et disciplinés. Ses courbes thermiques sont étroitement liées à l'évolution du parasite dans l'organisme et c'est du reste les notions les mieux établies de l'étude parisotologique de l'hématozoaire, c'est la période du cycle asexcée.

Le paludisme secondaire macédonien ne diffère en rien du paludisme ayant une autre origine.

Ici encore nous renvoyons aux traités classiques, ne voulant pas sortir du cadre de notre sujet : le paludisme primaire.

CHAPITRE V

Diagnostic

1° *Diagnostic parasitologique.* — Sur ce sujet nous n'apporterons aucun renseignement dû à notre expérience personnelle, notre situation militaire ne nous ayant jamais permis d'exécuter aucune recherche de laboratoire quelle qu'elle soit. Aussi nous contenterons-nous de rapporter la technique très simple et très pratique que nous vîmes employer dans les laboratoires de Salonique et qui nous parut satisfaire amplement aux besoins de la clinique. Ce sont des méthodes qui peuvent être facilement employées et dont la pratique peut très rapidement s'acquérir.

C'est à Tribondeau que nous empruntons toutes les données de cette technique, complétée par Abrami, Armand Delille, Paisseau et Lemaire.

Les préparations les plus utiles sont celles où le sang est étalé en nappe mince, bien souvent on n'en

a pas besoin d'autre. Toutefois, elles sont insuffisantes quand les parasites sont très rares, et comme on ne sait pas d'avance quand cette difficulté se présentera, il est indiqué de leur joindre pour chaque malade une préparation concentrée.

Dans les laboratoires, on réalise une excellente concentration des hématozoaires par le *procédé de la centrifugation*. Quand on ne dispose pas d'une centrifugeuse, on a recours au *procédé de la coulée épaisse*.

Le sang destiné aux diverses préparations est obtenu par piqûre de la peau. C'est pendant les poussées fébriles qu'on a le plus de chance de déceler les hématozoaires dans le sang ; mais une période d'apyrexie même longue n'est pas une contre-indication à la recherche qui peut encore être fructueuse.

Le lieu d'élection de la piqûre est la pointe du lobule de l'oreille. La douleur et les chances d'infection y sont moindres que dans la zone périunguéale des doigts et on peut y « traire » davantage de sang. Laver la peau à l'alcool et la bien sécher. Piquer avec la pointe d'un instrument propre (bistouri, lancette, vaccynostyle, etc.). Recueillir le sang sur lames de verre porte-objets bien nettoyées à l'alcool et *très soigneusement essuyées*.

Préparation en nappe mince. — Effleurer avec une lame porte-objet la goutte de sang qu'on a fait sourdre de la piqûre, de façon à n'en recueillir que gros comme une petite lentille près d'un bout de la lame et étaler à la *lamelle ou au ciseau*.

Tribondeau insiste particulièrement sur ces deux procédés.

Le sang doit être étalé en lame excessivement mince et très uniforme.

Le sang après étalement doit être séché par simple agitation à l'air.

Il ne faut JAMAIS CHAUFFER NI FIXER.

Préparations concentrées par centrifugation (méthode de Le Dantec).

On récolte dans le temps le plus court possible quelques gouttes de sang dans une pipette de Pasteur. On chasse le sang dans un tube de centrifugeuse contenant de l'*alcool au tiers,* environ deux gouttes de sang par centimètre cube d'alcool. Mélanger, laisser hémolyser, éléminer les petits caillots, s'il s'en est formé. Centrifuger, décanter et émulsionner le culot dans le peu de liquide qui reste au fond du tube. Déposer sur lames en gouttes larges et épaisses. Laisser sécher à l'étuve à 37°.

Préparation concentrée en coulée épaisse. — Déposer une très grosse goutte de sang près d'une extrémité d'une lame porte-objet. Pencher la lame et avec un instrument quelconque aider le sang à s'écouler vers l'extrémité opposée en laissant derrière lui une large traînée. Poser à plat et laisser sécher à l'air libre (si la couche de sang se craquelle en séchant c'est qu'elle est trop épaisse). NE PAS CHAUFFER, NE PAS FIXER.

Coloration du sang en nappe mince. — Les colorants ordinaires ne teignent pas la chromatine des hématozoaires. Pour avoir de bonnes images, il faut faire agir de l'éosine et du bleu de méthylène combinés sous forme d'éosinate.

(Panchrome de Laveran, biéosinate et azéo (azur-éosine) de Tribondeau ; (solution de Hollande, mélange de Gauducheau).

Le biéosinate de méthyle suffit à tous les besoins. On peut lui adjoindre l'azéo dans quelques cas spéciaux : frottis difficilement colorable parce qu'un peu ancien ou trop épais, coloration simultanée de plusieurs lames en bain.

a) *Méthode au biéosinate seul.* — Délimiter du côté des doigts la nappe de sang par un trait au crayon à verre. Faire couler sur elle à l'aide d'une pipette réservée à cet usage, 0,2 de biéosinate pur ; étaler le colorant, abriter dans une boîte de Pietri.

Au bout de trois minutes, pendant lesquelles le biéosinate pur a fixé le sang et amorcé la coloration, saisir la lame et l'incliner légèrement, de façon à rassembler le liquide sur un grand bord.

Faire tomber goutte à goutte dans le biéosinate 0,6 d'eau distillée (soit 12 gouttes environ). Cette eau distillée doit être rigoureusement neutre. Mélanger sans tarder par quelques mouvements de roulis. Déposer la lame à plat, ne plus la remuer. Au bout de douze minutes environ, entraîner brusquement la solution colorant et le voile de surface avec l'eau distillée versée en jet sur le talon de la lame. Sécher vite au papier filtre, puis en s'aidant modérément d'une flamme. Les préparations sont très fouillées et d'une polychromie très élective.

b) *Méthode au biéosinate et à l'azur éosine* (*azéo*). — Fixer trois minutes au biéosinate pur comme précédemment, laver à l'eau distillée, ne pas sécher.

Préparer alors extemporairement un bain d'azéo à 1 p. 50 d'eau distillée (pour deux lames à examiner par exemple : mesurer 25 centimètres cubes d'eau distillée, les verser dans une boîte de Pietri, à fond bien plat ou dans une petite cuvette ; ajouter 0 centimètre cube 5 d'azéo et mélanger).

Plonger dans le bain les lames encore humides, face enduite en dessus. Relever au bout de douze minutes, laver brusquement à l'eau distillée, sécher vite.

Coloration du sang concentré par centrifugation. — Si on veut rechercher dans le culot toutes les formes d'hématozoaires, il est indispensable de colorer leur chromatine, donc de recourir aux méthodes déjà décrites. Mais si on se borne à la recherche des croissants, il suffit de colorer au bleu polychrome, on gagne ainsi beaucoup de temps et bien que la chromature des croissants soit invisible, on les reconnaît à leur forme lyrique et à leur amas central de pigments.

Fixer la préparation en l'arrosant d'alcool absolu ; enflammer et presque aussitôt souffler sur la lame de son talon vers son extrémité ; de façon du même coup à étendre la flamme, à assécher la préparation et à empêcher un chauffage exagéré. Couvrir de bleu polychrome à l'ammoniaque. Au bout de 30 à 40 secondes, laver et sécher. Il ne reste des G. R. que de vagues débris, seuls les leucocytes, les hématoblastes et les hématozoaires sont bien visibles.

Coloration du sang en coulée épaisse. — Colorer par les éosinates si on veut voir tous les hématozoaires et par le bleu polychrome si on tient aux croissants. Mais auparavant, il faut déshémoglobiniser le

sang. On peut, suivant la technique primitive de Ross, laver simplement la couche de sang à l'eau (sous robinet plutôt qu'à l'eau distillée qui altère davantage les parasites) ; mais il faut se limiter à ne décolorer que la bordure de la coulée, sans quoi il y a décollement. En se servant d'alcool au tiers, on obtient une déshémoglobinisation totale sans jamais décoller le sang. Egoutter ensuite, laisser sécher et colorer.

Examen des préparations. — Employer un objectif à immersion et quelquefois lui adjoindre un oculaire fort. Examiner les régions minces. Si on ne trouve pas de parasites, recourir aux préparations concentrées avant de conclure à un résultat négatif. La constatation de l'existence de l'hématozoaire n'est pas difficile. Ces parasites sont caractérisés par l'association de deux éléments constitutifs :

L'un rouge (chromatine).

L'autre bleu, plus rarement lilas (protoplasma).

Ils sont intra-cellulaires, et le plus souvent on reconnaît que les cellules-hôtes sont des globules rouges, à la coloration jaune brun pâle de leur protoplasma par l'éosinate. Ce serait une erreur grossière que les confondre avec les noyaux des leucocytes (fortement colorés en violet et de conformation bien spéciale) ou avec des taches de couleur.

Une confusion assez fréquente chez les chercheurs inexpérimentés consiste à prendre pour de petits hématozoaires les hématoblastes superposés à des hématies : un peu d'attention permet de reconnaître les hématoblastes à leur teinte violacée, à leur contenu vaguement granuleux, au hâle blanc qui les sépare

du globule rouge. Ils ne possèdent ni le corpuscule rouge, remarquablement précis et dense, ni le protoplasma bleu délicatement dessiné d'hématozoaires de même taille.

Nous ne pouvons donner des indications complètes et détaillées sur les multiples formes d'hématozoaires, nous donnerons seulement quelques indications pratiques relatives à l'identification des variétés de l'hématozoaire.

Quatre cas sont à envisager :

1° On trouve des jeunes schizontes en bague dans les globules rouges dépourvus de granulations ou de taches. Ils peuvent appartenir à l'une des trois variétés (*P. vivax, P. falciparum, P. Malariæ*) ; mais en fouillant davantage la préparation, on tombe d'habitude sur d'autres corps caractéristiques de l'une des trois variétés. Si on ne découvre rien, ou seulement d'autres schizontes identiques aux premiers, on peut porter le diagnostic de *P. falciparum.*

2° On trouve de jeunes schizontes en bagues dans des G. R. à granulation de *Schüffner* ou à taches de *Maurer.* Ils appartiennent à *P. vivax dans le premier cas,* à *P. falciparum dans le second cas.*

3° On trouve des corps en croissants, le diagnostic de P. falciparum s'impose.

4° On trouve des corps autres que les schizontes en bagues ou des croissants (schizontes moyens, grands schizontes adultes uninucléés, schizontes plurinucléés, rosaces). *P. falciparum est à éliminer,* car ses croissants et ses bagues passent seuls dans la circulation périphérique.

Il ne peut donc s'agir que de *P. vivax* ou de *P. malariæ*, dont les formes diffèrent les unes des autres, tant par les caractères du globule envahi que par ceux du parasite lui-même, à savoir :

Plasmodium Vivax

Hématies : Schüffnerisées.
Hématies : Hypertrophiées.
Schizontes moyens, très amiboïdes, formes très variables d'un parasite à l'autre.
Schizontes : grands adultes uninucléés, ovoïdes.
Rosace : incurvée de 10 *à* 20 *noyaux.* (Une rosace contenant 15 noyaux ou davantage appartient sûrement à Pl. vivax).

Plasmodium Malariæ.

Hématies : Non Schüffnerisées.
Hématies : Non hypertrophiées.
Schizontes : moyen, très amiboïdes, forme très variable d'un parasite à l'autre.
Schizontes : grands adultes uninucléés, quadrilatère (en bande, en écharpe).
Rosaces : munies de 5 *à* 10 *noyaux.* (Une rosace contenant 10 noyaux environ n'est identifiable que par la présence ou l'absence de granulations de Schüffner dans l'hématie-hôte).

2° *Diagnostic positif.* — Il est de toute évidence que le diagnostic du paludisme relève, surtout en présence de symptômes souvent obscurs, de la motion « d'habitat », et de la constatation de l'hématozoaire dans le sang.

Mais la recherche de l'hématozoaire ne peut se faire que dans un laboratoire et il est de première nécessité, surtout au régiment, de faire rapidement le diagnostic de paludisme, car non seulement le traitement mais aussi la prophylaxie dépendent du diagnostic posé.

La notion d'épidimicité vient en première ligne. Si dans une région impaludée à index paludique élevé et réputé tel, on voit apparaître des cas analogues à ceux décrits plus haut, le diagnostic de paludisme s'impose. Si on remarque la présence de nombreux moustiques et spécialement d'anophèles, il faut songer encore au paludisme. Il ne faut donc pas confondre le culex et l'anophèle, moustiques semblables à premier aspect et vivant dans les mêmes régions ; un mot donc de leurs différences essentielles ; cette détermination peut-être faite avec une forte loupe.

Au repos, les anophèles font prendre à leur corps une direction perpendiculaire au plan sur lequel ils se posent, tandis que les culex se posent parallèlement à ce plan.

Ceci n'est pas un caractère essentiel, car certains anophèles, en particulier A. Maculipennis a une attitude analogue à celles des culex.

C'est surtout la longueur des palpes, petits organes francs, allongés, situés de part et d'autre de la trompe, qui constitue le meilleur caractère différentiel.

Chez le mâle comme chez la femelle de l'anophèle, ces palpes sont aussi longs que la trompe et composés de cinq segments : la femelle du culex, au contraire, a des palpes beaucoup plus courts que la trompe et composés de trois segments seulement.

C'est aussi par les *larves* d'anophèles que la différenciation peut se faire le plus aisément. Les larves d'anophèles se rencontrent dans les mares et viennent se poser horizontalement à la surface de l'eau pour respirer, effrayés, elles fuient horizontalement.

Par contre, les larves de Culex ont un tube respiratoire. Pour respirer elles se placent verticalement la tête en bas et fuient en plongeant au fond de l'eau.

De plus, alors que l'on aura constaté la présence d'anophèles et l'infection paludéenne dans l'entourage, il sera bon de voir dans quelles conditions les habitants subissent le paludisme et l'enquête se fait rapidement ; souvent au hasard des promenades on est rapidement fixé. On rencontre dans les champs et au voisinage des habitations, des gens à la figure jaune, aux traits tirés, amaigris, et qui paraissent comme rongés par une fièvre perpétuelle ; ils se traînent à leurs travaux avec une langueur caractéristique, et il ne faut pas toujours accuser la température élevée de cet état. Jetez un coup d'œil sur les enfants, qui rôdent à peine vêtus autour des maisons : ce sont de petits êtres malingres, souffreteux, jaunes, à la figure boursouflée, à l'abdomen balonné. Si vous les examinez, vous êtes immédiatement frappé de leur trouver une rate énorme, débordante, qui confirme

sans aucun doute votre diagnostic. Le paludisme règne en maître dans la région.

Il faudra aussi tenir compte de la nature de l'affection, se renseigner sur la symptomatologie propre à la région que vous occupez et qui, quelquefois, est très variable d'un endroit à l'autre.

Ainsi dans telle région le paludisme revêt une forme larvée, dans une autre la forme gastro-intestinale, enfin, ailleurs par suite d'une densité anophélienne élevée et d'une virulence exaltée de l'hématozoaire, l'accès pernicieux est presque de règle.

Lorsqu'on est convaincu des dangers du paludisme d'une région et que l'esprit est orienté dans ce sens, les diagnostics s'établissent avec une relative facilité et tous les troubles organiques, aussi légers soient-ils, vous mettent immédiatement sur la défensive et commandent presque déjà le traitement rationnel antipaludique.

Si en Macédoine, au début, il y eut de tels errements, c'est que le paludisme était mal connu dans ses formes d'invasion. Puis surtout les médecins manquaient de renseignements et d'indications.

Voici les caractéristiques qui doivent imposer le diagnostic de paludisme :

L'anémie.

L'asthénie.

La splénomégalie.

Ces trois faits constituent le trépied sur lequel s'établit le diagnostic.

A côté de ces symptômes viennent s'ajouter la fièvre et les troubles digestifs de toute matière.

En effet, chez tous les sujets exposés aux moustiques depuis un mois environ, si la pâleur apparaît accompagnée d'amaigrissement, il faut songer immédiatement au paludisme et cela en l'absence de toute température ; si le malade présente un état de langueur spéciale, une fatigue rapide, un essoufflement immédiat à chaque effort, le tout s'accompagnant d'hypotension, il faut encore songer au paludisme.

La rate devient-elle grosse et douloureuse sans motif apparent, pensez encore au paludisme.

Ici ouvrons une parenthèse pour dire un mot de l'exploration de la rate.

L'habitude veut que l'on fasse la percussion de la rate, le malade étant dans le décubitus latéral droit, le bras gauche relevé sur la tête. Cependant il a été reconnu dans ces dernières années que les chances d'erreur étaient singulièrement diminuées le malade étant couché sur le dos, les bras posés sur le lit, écartés du corps pour ne pas gêner la percussion. En effet, si chez un même sujet on compare les deux méthodes de percussion, surtout si ce sujet est maigre, on constatera que la rate perceptible à la percussion dans le décubitus dorsal ne l'est plus dans le décubitus latéral droit et que même si l'on ramène le malade dans la position primitive, il faudra attendre quelques instants pour que la rate soit aussi nettement perceptible qu'auparavant.

La palpation doit être faite aussi dans le décubitus dorsal.

Il ne faut pas oublier que la zone de matité de la rate peut être modifiée en dehors bien entendu des

causes inhérentes à la rate elle-même par l'emphysème pulmonaire, le météorisme abdominal.

Personnellement, nous avons examiné la rate de nos malades, ceux-ci étant debout. C'est un procédé que nous sommes loin de recommander et que nous considérons comme mauvais, mais nous ne pouvions alors procéder autrement. Le danger de cette méthode réside surtout en ce fait que l'on obtient difficilement le relâchement de la musculature abdominale, ce qui rend la palpation incertaine.

Nous avons déjà vu plus haut l'importance de ces trois symptômes, je ne saurais jamais trop insister sur leur valeur.

Quant au tracé thermique, il ne présente pas une aussi grande importance diagnostique qu'on le pourrait croire ; il est évident qu'une température brutale de 39° continue pendant cinq à six jours avec une rémission, ou de la forme rémittente quotidienne doit confirmer le diagnostic d'une façon certaine. Mais souvent le tracé diffère fort peu de celui d'un grand nombre de pyrexies ou de phlegmasies qui s'accompagnent de fièvre continue.

L'apparition d'un *syndrome gastro-intestinal*, comme celui décrit plus haut, est en faveur du paludisme, mais aussi combien de fois peut-il prêter à confusion avec des infections banales ou bien caractérisées du tube digestif ?

Les tendances naturelles aux rechutes sont une indication précieuse. Mais il y a deux faits qui doivent toujours faire penser au paludisme dans les formes gastro-intestinales où il y a doute.

La conservation particulière du brillant de l'œil qui n'existe presque en aucun cas dans les infections gastro-intestinales ; l'œil du paludéen, sauf dans certains cas rares du reste, n'est jamais un œil terne, le regard est rarement atone.

Enfin, un autre signe est la reprise de l'appétit et cela très rapidement après la disparition des accès ou des crises ; même après une période très longue de troubles digestifs, l'appétit réapparaît soudain, intense, insatiable.

3° *Diagnostic différentiel.* — Le diagnostic du paludisme n'est pas toujours facile, et il y a bien des cas où le médecin embarrassé ne peut rapidement porter son diagnostic. D'autre part, la certitude d'être dans une région où sévit cette infection peut vous conduire à porter souvent le diagnostic de paludisme et à traiter uniquement pour cette affection des malades justifiables de tout autre traitement.

a) *Fièvre éphémère des pays chauds.* — Rien ne ressemble plus à un accès de fièvre intermittente un peu prolongée que la fièvre éphémère. Le diagnostic est basé sur la motion d'épidimicité, la période endémo-épidémique et la présence de rechute dans le paludisme.

b) *L'embarras gastrique avec fièvre.* — C'est certainement à côté de l'infection éberthienne ou de la paratyphoïde l'affection qui peut le mieux donner le change avec le paludisme primaire. L'examen bactériologique du sang positif chez le paludéen, l'évolution de l'affection et surtout la guérison rapide par

les doses répétées de sulfate de soude permettent de poser le diagnostic d'embarras gastrique fébrile.

c) *La fièvre typhoïde et paratyphoïde* ne peuvent, dans la majorité des cas, n'être diagnostiquées que par la séro-réaction et l'hémoculture, sauf dans le cas d'association toujours possible entre l'hématozoaire et l'Eberth. On a dit que chez le typhoïdique on constatait de la sensibilité à la pression de la fosse iliaque droite, tandis que chez le paludéen il y avait de la sensibilité à la pression dans la région splénique au-dessous du rebord cotal gauche. On a dit aussi que dans le paludisme l'hypersplénie était plus marquée que dans la fièvre typhoïde, ces signes sont tout à fait insuffisants dans la pratique.

d) *La fièvre de Malte ou Melitococcie* pourrait prêter à confusion, mais la durée moyenne de la fièvre de Malte est de 60 à 70 jours. La fièvre ondulante est caractéristique, et la séro-agglutination du M. Méliteusis permet de faire le diagnostic.

e) *La trypanosomiase et la filariose* qui règnent dans une grande partie de l'Afrique équatoriale donnent lieu à des accès fébriles et à une anémie comparable à celle du paludisme, mais ces accès sont toujours irréguliers, et surtout l'examen du sang permet de trancher le diagnostic.

f) *Le kala-azar dû au Leishmania* de Leishmann et Donovan peut à la rigueur prêter à confusion par son hypersplénie. En cas de doute, la ponction de la rate permet de découvrir l'agent provocateur.

g) *L'urémie et l'asystolie* chez un malade inconnu

dont on ne sait rien du passé pathologique peuvent être confondues avec certaines formes d'accès pernicieux. En tout cas, dans le doute, il n'y a aucune contre-indication, et mieux il n'y a que des avantages à faire le traitement de fond de l'urémie et de l'asystolie, c'est-à-dire la saignée et à parer aux accidents immédiats en instituant le traitement symptomatologique. L'examen parasitologique extemporané est toujours à même de trancher le diagnostic.

h) *Le typhus exanthématique* peut souvent prêter à confusion dans les grands accès pernicieux avec forme pétchiale. La forme même de la coupole thermique, l'exanthème, l'odeur précise de souris morte et le peu de symptômes digestifs peuvent aider au diagnostic.

i) *Le typhus récurrent* peut aussi donner le change. Cette affection, du reste, a longtemps été confondue avec le paludisme et n'est identifiée que depuis 1873, époque à laquelle Obermeier découvrit le spirille qui porte son nom et qui est cause de cette affection.

Le diagnostic se fait surtout par la forme même de la courbe et la recherche du spirille.

j) *La dengue,* qui ne doit être que *la fièvre de « trois jours »* ou *fièvre à pappataci*, prête très souvent à confusion au moins à son début avec le paludisme. Les symptômes les plus frappants sont les douleurs articulaires et musculaires très violentes d'une part, et d'autre part une éruption polymorphe qui, souvent, peut être absente. La température ne fait son apparition que pendant trois jours. Cette affection, due à une piqûre de moustique, le « Phlebotomus pappataci », a été très longtemps confondue avec le palu-

disme, surtout en 1916 à l'armée française d'Orient.

k) *Les dysenteries* et en particulier la *dysenterie amibienne* par les troubles digestifs provoqués, l'anémie créée et la température qui apparaît quelquefois peuvent donner le change. Un examen des fécés permet de trancher le diagnostic.

Enfin, d'une façon générale, le paludisme par son anémie, par son asthénie et sa splénomégalie peut simuler un grand nombre d'affections. C'est donc au médecin d'être spécialement averti au sujet de cette infection essentiellement simulatrice.

CHAPITRE VI

Traitement

Le traitement du paludisme, de l'avis de tous, ne supporte aucune discussion : c'est la *quinine* qui doit être employée à haute dose. La directine du traitement est la suivante : *Attaquer vite et fort.* C'est-à-dire instituer un traitement d'emblée à haute dose de quinine. Cet alcaloïde est le seul remède spécifique du paludisme au même titre que le mercure est le remède spécifique de la syphilis.

LA QUININE. — Le quinquina fut introduit en Europe au XVII[e] siècle, et son alcaloïde « la quinine » fut découvert par Pelletier et Caventou en 1820.

Mode d'action de la quinine. — Comment agit la quinine ? On a cru au début qu'elle agissait comme sédatif du système nerveux, il n'en est rien ; l'ouverture de l'ère bactériologique a permis de fixer mieux son rôle. Les sels de quinine sont peu toxiques pour les bactéries et les champignons, mais ils le sont pour

les infusoires et la découverte que l'agent du paludisme était un protozoaire explique l'action de la quinine. On peut étudier directement l'action de la quinine sur les hématozoaires en mélangeant une goutte de solution de sulfate de quinine à une goutte de sang palustre. Les hématozoaires prennent rapidement leur forme cadavérique.

Les croissants résistent mieux que les autres formes, ils finissent eux-mêmes par disparaître. Et après la crise et le traitement par la quinine, l'examen des leucocytes mélanifères montrent que ceux-ci se sont emparés des éléments parasitaires et des pigments qu'ils contiennent.

Toxicité de la quinine. — La quinine est peu toxique. Maillot, dans les accès pernicieux, en a donné jusqu'à 8 et 9 grammes par jour. A raison de 10 à 12 grammes la quinine détermine des accidents très graves et même la mort qui se produit par hyposthénisation du cœur et du système nerveux.

Certaines personnes ont une sensibilité spéciale à la quinine qui, même à faible dose, détermine chez elles des accidents : bourdonnements d'oreilles, vertiges, vomissements, urticaires, hémorragies gastro-intestinales.

L'hémoglobinurie quinique peut se rencontrer ; les urines deviennent rougeâtres, elles renferment de l'albumine et de l'hémoglobine. On n'y trouve pas de globules rouges.

Enfin, dernièrement, Héron et Saint-Girons ont rapporté un cas d'anaphylaxie à la quinine.

Différents sels de la quinine. — On a abandonné la poudre de quinquina et les extraits de quinquina comme fébrifuge, on ne s'en sert plus que comme tonique principalement dans la cachexie palustre.

Le sulfate de quinine est le plus employé des sels de quinine, cependant le *chlorhydrate* doit lui être préféré (Laveran).

Le chlorhydrate de quinine contient 81 p. 100 de quinine, tandis que le bisulfate n'en renferme que 59 p. 100 ; il est plus stable, plus soluble et plus facile à obtenir à l'état de pureté que le sulfate de quinine.

Le chlorhydrate coûte un peu plus cher que le sulfate de quinine, mais on le prescrit à plus faible dose.

Modes d'administration de la quinine. — 1° *Ingestion.* — Sous forme de comprimés *ou même sous forme de solution.*

Bichlorhydrote de quinine	10 gr.
Eau	400 gr.

Chaque cuillerée à bouche contient 0 gr. 50 de quinine.

L'ingestion est d'habitude réservée aux cas habituels sans symptômes gastriques ou intestinaux.

2° *Injections intra-musculaires ou sous-cutanées.* — Les solutions usuelles sont celles de *quinoforme* ou de *quinine uréthane.* Elles offrent le grave inconvénient d'être hypertoniques et très douloureuses ; leur absorption est aussi du fait de l'hypertonicité très lente, plus lente que par l'estomac. Il faut de préférence faire usage de solutions étendues,

1° Chl. de quinine.....	10 gr.
Antypirine	1 gr.50
Eau distillée	200 gr.
2° Chl. de quinine.....	10 gr.
Uréthane	3 gr.
Eau distillée	200 gr.

D'après Grall et Castellani, ces solutions doivent être stérilisées par tyndallisation. En même temps, il est bon d'injecter le contenu d'une ampoule de un milligramme d'adrénaline pour 30 centimètres cubes de solution pour combattre l'action déprimante de la quinine sur le système cardio-vasculaire.

De toute façon ces injections intra musculaires doivent être employées avec une extrême méfiance en raison des escharres et des nécroses qu'elles produisent.

3° *Injections intraveineuses.* — Elles sont réservées aux cas graves et aux accès pernicieux.

Dans tous les cas les solutions injectables doivent être stérilisées avec soin et l'injection faite, une asepsie absolue, car on a relevé un certain nombre de cas de tétanos consécutifs à des injections intra-musculaires de quinine.

D'autre part, les précautions d'usage des injections intra-musculaires au lieu d'élection dans la fesse doivent être prises avec soin pour éviter la production d'escharres relatées fréquemment avec la quinine.

Traitement prophylactique. — Nous laisserons de côté bien entendu tout ce qui a trait à l'assèchement des mares, à la pétrolisation des nappes d'eau pour nous en tenir à la protection individuelle.

Un seul procédé existe, c'est l'emploi du moustiquaire. La quinine préventive ne met pas toujours à l'abri de l'infection paludéenne et l'hématozoaire finit par se développer même en milieu quinine, avec moins de virulence peut-être, mais il finit par vivre.

Cependant c'est le procédé préconisé actuellement malgré ses inconvénients qui sont à savoir : la production de troubles digestifs et la difficulté que l'on a d'obtenir des hommes la prise journalière de 0,25 à 0,50 de quinine.

On s'est demandé si la prise préventive de quinine n'amenait pas la création d'un hématozoaire quinino-résistant. Guttmann répond nettement que non, mais quelles preuves en a-t-il ? Aucune, personnellement, je crois possible la quinino-résistance, car ce fait n'est pas en contradiction jusqu'à plus ample information avec les données de la biologie et il existe bien des races de spirochètes arseno-résistantes et hydrargyro-résistantes créées de toute pièce au cours du traitement, et hématozoaire et tréponème ne sont pas si éloignés l'un de l'autre comme type de protiste.

En tout état de cause donnons de la quinine préventive jusqu'à ce qu'il soit démontré qu'elle ne sert à rien ; c'est une excellente mesure de prudence. Quoi qu'il ne soit pas démontré que cette mesure réussisse si on songe au nombre d'individus qui ont pris de la quinine préventive et ont contracté le paludisme.

Traitement thérapeutique. — La quinine doit se donner vite et à haute dose : 3 grammes par jour, soit par la bouche, soit en injection intra-musculaire,

1 gr. 50 le matin, 1 gr. 50 le soir, et cela tant que dure les symptômes du paludisme, quand ils commencent à disparaître on diminue la dose. Il ne faut pas agir mollement en employant des doses de 1 gr. 50 à 2 gr., il faut frapper fort et tenter d'empêcher la création de formes résistantes, c'est-à-dire de corps en croissants. Quant à la *nature de l'heure de la prise* qui entre en ligne de compte avec le P. Vivax ou le P. Malariæ, elle n'a aucune valeur avec le P. falciparum étant donné la nature des accès qu'il produit.

L'accès passé, il faut entretenir le malade sous la quinine pendant un certain temps et donner par la bouche 0,25 à 0,50 par jour, puis au bout d'un mois ou deux, on refait un traitement intermittent suivant les changements de climat et les changements de saison.

Adjuvant de la quinine : l'arsenic. — C'est un adjuvent précieux qui donne les meilleurs résultats. Carnot a une grande confiance dans l'emploi du néosalvarsan, surtout dans les cas rebelles, et les anémies prolongées.

L'arsenic est un reconstituant énergique et qui a une action microbicide intense. Elle peut se donner sous forme cacodylate, d'arrhénal ou de néosalvarsan (0,15 tous les cinq jours pendant vingt jours), à toutes les périodes. Toutefois dans les cas de syndrome surrénalien marqué avec glande déficiente, il faudra manier le néosalvarsan avec prudence.

Il serait bon de voir se répandre la pratique de l'association de la quinine et de l'arsenic, association qui donne de merveilleux résultats.

Le traitement doit être conduit suivant les phases de la maladie. *Il ne peut être établi à ce sujet aucune règle fixe. C'est au médecin à en régler la marche suivant le malade et l'habitude qu'il a des fièvres paludéennes.*

Cependant nous croyons bon de faire remarquer que dans le début du paludisme, à la période des accidents gastro-intestinaux, l'administration de la quinine doit être soumise à une règle particulière.

J'ai fait une remarque qui m'a été confirmée dans la suite, elle est la suivante : pendant la période où l'état saburral domine la scène, la quinine agit peu ou mal. Je remédie à cet inconvénient en n'administrant pas immédiatement la quinine. Je commence d'abord la désinfection du tube digestif par le sulfate de soude à dose de 15 grammes par jour pendant trois à quatre jours, plus deux prises d'ipéca les deux derniers. C'est seulement quand le tube digestif est nettoyé que je donne la quinine et je la donne en solution.

Il semble que le médicament soit beaucoup mieux absorbé et beaucoup plus rapidement. En effet, si l'on donne la quinine d'emblée dans ces formes gastro-intestinales si courantes, on voit celles-ci traîner huit à dix jours sans que l'on puisse obtenir une amélioration, tandis que si l'on consacre trois jours ou même seulement deux jours au nettoyage du tube digestif, on obtient des résultats immédiats et surprenants.

Ces faits que j'avais noté m'ont été confirmés par M. le docteur Arrié, médecin chef de l'Hôpital fran-

çais de Constantinople, où pendant vingt ans il eut l'occasion d'étudier de près le paludisme macédonien.

J'insiste donc sur cette méthode d'administration de la quinine dans les formes gastro-intestinales.

CONCLUSIONS

Nous diviserons les conclusions en deux parties bien distinctes, celles ayant trait à la *symptomatologie* du Paludisme primaire macédonien et celles ayant trait à sa *thérapeutique.*

a) Symptomatologie

1° Le paludisme macédonien est du au Plasmodium falciparum et au P. Vivax, hématozoaires tenaces et résistants et qui impriment ainsi à l'affection un caractère rebelle si marquée à tous les traitements.

2° A la période primaire, le paludisme macédonien revêt des formes très multiples, dont la principale est celles à syndromes gastro-intestinaux. Il s'y ajoute un trépied symptomatique.

L'asthénie.

L'Anémie.

La splénomégalie.

3° Le paludisme est une infection du sang dû à l'hématozoaire de Laveran avec *fixation dominante sur la glande surrénale.*

4° Le diagnostic se fait surtout par la recherche de l'hématozoaire dans le sang, la notion d'épidimicité et beaucoup par l'habitude de vivre au milieu des paludéens.

b) Traitement

Le paludisme est une infection qui peut et doit guérir par un traitement *rationnel précoce et prolongé* (Hirtzmann).

Un paludisme non traité ou insuffisamment traité devient dix jours après le début de l'infection un paludisme ancien caractérisé par la présence de gamètes dans le sang. Ces gamètes expliquent les rechutes à longue échéance, la résistance de la maladie au traitement (Hirtzmann).

Voici le traitement que nous proposons :

1° Dans les types cliniques habituels à forme gastro-intestinale :

Désinfection préalable du tube digestif par le sulfate de soude et l'ipéca. Ensuite dose d'attaque de quinine variant entre 2 grames et 3 grammes pendant cinq à dix jours suivant les cas ; après un temps de repos, prendre sans tarder la méthode du traitement continu avec doses plus faibles de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour de la façon suivante :

La médicamentation est suivie six jours sur sept la première semaine ;

Cinq jours sur sept la deuxième ;

Quatre jours sur sept la troisième ;

Trois jours sur sept la quatrième.

On laisse un temps de repos assez long et on recommence le traitement jusqu'à disparition de tous les accidents paludéens. On peut compléter par la recherche des hématozoaires dans le sang.

2° Dans les formes graves agir à doses massives par voies digestives et intra-musculaires et même intra-veineuses associées. Y adjoindre l'adrénaline à haute dose.

3° Ne pas oublier que l'arsenic est un adjuvant merveilleux de la quinine.

Vu :
Nancy, le 30 août 1918.
Le Président de la Thèse :
G. Etienne.

Vu :
Nancy, le 31 août 1918.
Le Doyen,
Weiss.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 3 septembre 1918.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. Adam,
Correspondant de l'Institut.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Avant-Propos	5
Introduction	8
Chapitre premier. — Données générales	14
Chapitre II. — Etude clinique	35
Chapitre III. — Période d'état du paludisme primaire	68
Chapitre IV. — Paludisme secondaire	70
Chapitre V. — Diagnostic	71
Chapitre VI. — Traitement	88
Conclusions	96

IMP. A. CRÉPIN-LEBLOND, NANCY.

IMPROBVS
OMNIA VINCIT
LABOR